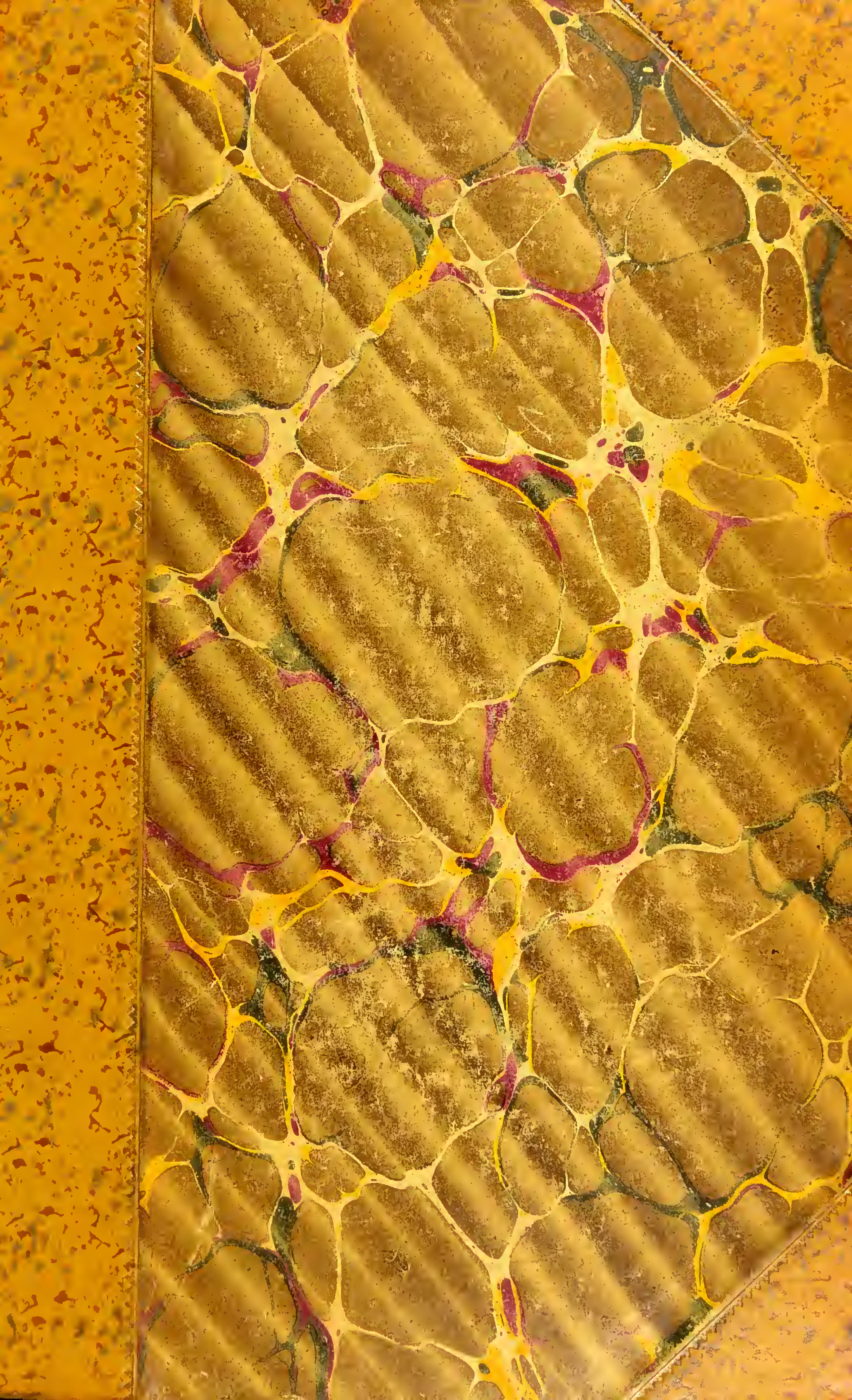


TRAITÉ

DE

PATHOLOGIE GÉNÉRALE

PUBLIÉ PAR

CH. BOUCHARD

Membre de l'Institut

Professeur de pathologie générale à la Faculté de Médecine.

COLLABORATEURS :

MM. Arnozan — D'Arsonval — Benni — R. Blanchard — Boulay — Bourcy — Brun
Cadiot — Chabrié — Chantemesse — Charrin
Chauffard — Courmont — Déjerine — Pierre Delbet — Devic — Ducamp
Mathias Duval — Féré — Frémy — Gaucher — Gilbert
Gley — Guignard — Louis Guinon — A.-F. Guyon — Hallé — Hénocque
Hugounenq — Lambling — Landouzy — Laveran — Lebreton
Le Gendre — Lejars — Le Noir — Lermoyez — Letulle — Lubet-Barbon — Marfan
Mayor — Menetrier — Netter — Pierret — G.-H. Roger
Gabriel Roux — Ruffer — Raymond Tripier — Vuillemin — Fernand Widal.

SECRÉTAIRE DE LA RÉDACTION

G.-H. ROGER

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine

Médecin des hôpitaux.



TOME III
(DEUXIÈME PARTIE)

MM. CHARRIN, COURMONT, GLEY, L. GUINON, GUYON, LE NOIR,
LETULLE, MAYOR, MENETRIER, ROGER.

PARIS

MASSON ET CIE, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

M. D. CCCC

CONDITIONS DE LA PUBLICATION

Le *Traité de Pathologie générale* est publié en six volumes.

Chaque volume est vendu séparément, et le prix en est fixé selon l'étendue des matières.

Les tomes I et II sont vendus chacun. . . . . . . 18 francs.
Le tome III forme 2 parties et est vendu. . . . 28 francs.
Le tome IV est vendu. . . . . 16 francs.

Il est accepté des **Souscriptions** au *Traité de Pathologie générale* à un **prix à forfait** quels que soient l'étendue et le prix de l'ouvrage complet. — Ce prix, à partir de la publication du tome III, a été élevé de 102 à 112 francs et restera tel, dans tous les cas, jusqu'à la publication du tome V.

Sont considérés comme **Souscripteurs** tous ceux qui s'engagent à retirer régulièrement les volumes au fur et à mesure de leur publication.

Il ne leur est demandé aucun versement d'avance. Ils paient chaque volume au prix marqué. et le dernier leur sera facturé de telle sorte que le prix de la souscription ne soit en aucun cas dépassé.

On souscrit à la Librairie Masson et Cie, et chez tous les correspondants en France et à l'Étranger.

Novembre 1899.

PHYSIOLOGIE

ET

ANATOMIE PATHOLOGIQUES

TRAITÉ

DE

PATHOLOGIE GÉNÉRALE

TOME III

DEUXIÈME PARTIE

CONSIDÉRATIONS PRÉLIMINAIRES

Par H. ROGER

Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris
Médecin de l'hôpital de la porte d'Aubervilliers.

La maladie, suivant la définition classique que nous devons à M. Bouchard, est caractérisée par l'ensemble des phénomènes que présente un organisme subissant l'action des causes pathogènes et réagissant contre elles. Nous avons envisagé la première partie de ce double processus. Nous avons recherché dans quelles conditions et par quel mécanisme les agents morbifiques peuvent troubler l'équilibre instable de la santé, et nous sommes arrivés à cette première conclusion que, dans la plupart des cas, plusieurs causes s'unissent pour triompher de la résistance de l'organisme : il y a association étiologique et, par conséquent, association pathogénique.

A la série de causes qui l'attaquent, l'organisme oppose une série de réactions dont l'étude constitue la *physiologie pathologique*.

Mais, avons-nous dit, les causes qui provoquent la maladie ne sont pas essentiellement distinctes de celles qui expliquent le maintien de la vie : ce sont les mêmes agents qui interviennent dans les deux cas. Les différences portent sur l'intensité et la direction des excitations et non sur leur nature. Il en est exactement de même pour les manifestations réactionnelles : si elles paraissent différentes, c'est qu'elles se produisent

dans des conditions dissemblables. L'organisme ne dispose pas de deux sortes de modalités réactionnelles, destinées les unes aux états physiologiques, les autres aux états morbides. La physiologie est une, et la physiologie pathologique ne doit être considérée que comme un corollaire de la physiologie normale. Les appareils réactionnels sont évidemment toujours les mêmes; ils agissent toujours de la même façon et obéissent aux mêmes lois.

Comme les excitations normales, les excitations pathogènes s'exercent tantôt sur une partie limitée de l'économie, tantôt sur une portion étendue ou même sur la totalité de l'organisme. On a été ainsi conduit à diviser parfois les causes morbifiques en deux grands groupes : les causes locales et les causes générales. Or l'étude des réactions nerveuses et des processus pathogéniques de deuxième ordre établit que jamais une excitation, normale ou pathologique, ne reste localisée. Elle provoque forcément des modifications de l'organisme entier. Celles-ci se divisent elles-mêmes en deux groupes, suivant qu'il s'agit d'une modification humorale diffusée par le système vasculaire ou d'une modification dynamique transmise par le système nerveux. Dans les deux cas, si le processus local est léger, les manifestations secondaires passeront facilement inaperçues; mais, pour peu qu'il soit intense, des changements notables surviendront dans la nutrition des cellules. La nutrition étant la cause ou plutôt la source de la chaleur animale, ses variations peuvent être mesurées par le thermomètre et le calorimètre. Nous commencerons donc l'étude de la physiologie pathologique par l'histoire de la fièvre et de l'hypothermie. Ce sera le complément des considérations que nous avons présentées sur les processus pathogéniques de deuxième ordre. On saisira facilement, de cette façon, combien est étendue l'influence des causes, en apparences locales.

Il nous faudra envisager ensuite les phénomènes qui se passent au point d'application des causes morbifiques : ce sont parfois des réactions vasculaires, le plus souvent transitoires; ce sont, dans d'autres cas, des manifestations plus profondes, dont l'ensemble constitue l'inflammation.

L'inflammation résulte de deux séries d'actes : les uns se passent dans le tissu envahi; survenant en dehors de toute intervention vasculaire ou nerveuse, ils représentent des manifestations autonomes se produisant sous l'influence directe de la cause; les autres sont des actes réflexes, ayant pour point de départ et pour aboutissant la région irritée; la congestion, les exsudations séreuses, la diapédèse sont régies par le système nerveux. Mais, comme toujours, il ne suffit pas d'envisager les phénomènes locaux : alors même qu'il semble circonscrit, le processus morbide provoque fréquemment des foyers secondaires. Ceux-ci résultent du transfert, par le système vasculaire, d'un agent pathogène figuré, libre ou fixé sur des particules solides; ou bien ils s'expliquent par la diffusion des produits solubles. Ainsi se développent des localisations secondaires, plus ou moins analogues au foyer primitif et suscitant des réactions

semblables : les cellules, également irritées, réagissent de la même façon et provoquent, en même temps, des manifestations de nature réflexe.

Les modifications fonctionnelles que nous venons d'indiquer, celles qui se produisent au point primitivement atteint aussi bien que celles qui surviennent dans les foyers secondaires, ont pour conséquence des modifications structurales. Puisque c'est la fonction qui fait l'organe et rend compte de son maintien comme de son développement, on conçoit facilement que toute modification fonctionnelle doive provoquer des modifications organiques. Les changements survenus dans l'état des vaisseaux, les exhalations des séreuses, l'arrivée et la diapédèse des leucocytes et, d'autre part, les troubles de la nutrition des cellules, la nécrose de certaines d'entre elles, leur disparition et leur remplacement par d'autres éléments, déterminent une série d'altérations organiques dont les unes sont déjà appréciables à l'œil nu, dont les autres sont mises en évidence au moyen du microscope. Par le premier procédé, nous jugeons des altérations de l'organe d'après ses variations de volume, de coloration, de consistance. Par la deuxième méthode, nous étudions d'une façon précise les changements survenus dans la situation réciproque des éléments, et nous pénétrons la nature intime des modifications qu'ils ont pu subir. Les réactifs histologiques ne sont autre chose que des réactifs chimiques : si le protoplasma ou le noyau se colore différemment à l'état normal et à l'état pathologique, c'est que sa composition chimique s'est modifiée ; et la composition chimique résultant des phénomènes nutritifs, les variations dans les propriétés tinctoriales traduisent, après la mort, les changements survenus, pendant la vie, dans la nutrition cellulaire.

La lésion nous apparaissant ainsi comme la conséquence et la signature des troubles fonctionnels, on conçoit que l'étude de l'inflammation fasse une transition toute naturelle entre la physiologie et l'anatomie pathologique.

Seulement l'anatomie pathologique, pas plus que la physiologie pathologique, ne doit être envisagée comme une science particulière et autonome. A l'état morbide comme à l'état normal le protoplasma obéit aux mêmes lois. Pour en saisir l'importance et la généralité, il suffit de faire à l'individu l'application des principes qui règlent l'évolution de l'espèce.

L'*anatomie pathologique* nous apparaît, dès lors, comme l'étude des adaptations de l'organisme à des conditions nouvelles. Seulement, comme toujours, les adaptations ne sont pas parfaites ; provoquées par des nécessités urgentes, elles parent aux premiers accidents, mais, trop souvent, elles deviennent le point de départ de nouveaux troubles : de telle sorte que, la cause primordiale ayant cessé d'agir, la réaction morbide ayant disparu, la lésion anatomique persiste ; elle évolue à l'état d'affection autonome. A partir de ce moment, la lésion explique les symptômes morbides. La modification imposée au protoplasma a été trop profonde pour pouvoir rétrocéder : la vie s'est maintenue ; la santé a semblé se rétablir :

l'être a paru revenir, après la maladie, à l'état où il se trouvait avant son développement; pendant des années, aucun trouble ne traduira l'évolution sourde qui s'accomplit, et, quand les phénomènes morbides éclateront, ils sembleront la conséquence de la lésion anatomique. Pour qui ne tient pas compte de la filiation des accidents, pour qui n'envisage pas la maladie dans toute son évolution, qui se refuse à la poursuivre depuis ses origines premières jusqu'à ses conséquences les plus tardives, la physiologie pathologique semble découler de l'anatomie pathologique. Nous espérons avoir démontré qu'il n'en est rien. Toujours et partout, c'est un trouble réactionnel provoqué par un agent externe, qui détermine la lésion anatomique; celle-ci, à son tour, suscite de nouveaux troubles. Ainsi s'explique le développement des affections organiques, dans lesquelles les symptômes sont en effet sous la dépendance des lésions structurales. Mais celles-ci ne sont que la conséquence, plus ou moins tardive, d'anciens troubles fonctionnels.

Après l'histoire anatomique de l'inflammation, qui aura montré le processus en évolution active, il faudra étudier les lésions qui en sont les conséquences. On devra donc passer en revue les dégénérescences cellulaires, les scléroses, les infiltrations calcaires, et on arrivera ainsi à l'étude d'un processus qui, au premier abord, semble physiologique, mais qui, dans nos conditions sociales, relève toujours de la pathologie: c'est l'involution sénile. Si l'on décèle constamment, chez le vieillard, des lésions organiques, c'est que son existence a été traversée par de nombreuses atteintes morbides dont son organisme garde les empreintes.

Enfin un dernier chapitre sera consacré à l'étude des tumeurs. Ce groupe qui, probablement, sera complètement démembré, comprend actuellement une série de lésions dont nous ne connaissons pas la nature; laissant de côté celles qui sont liées à des anomalies de développement, on peut, par une induction peut-être prématurée, les considérer comme des réactions provoquées par des parasites. Dans cette hypothèse, la tumeur représenterait une réaction défensive: ce serait encore une lésion anatomique résultant d'un trouble fonctionnel et rentrant dans le groupe des inflammations chroniques.

DE LA FIÈVRE

Par M. LOUIS GUINON

Médecin des hôpitaux.

Bien que la fièvre soit le plus banal des accidents, bien que toutes les écoles et toutes les doctrines se soient efforcées, depuis des siècles, d'en donner l'explication et d'en analyser le mécanisme, sa nature nous est encore peu connue. C'est en effet un phénomène si complexe, qu'on ne saurait toujours juger « si tel de ses éléments appartient en propre à l'état fébrile ou n'est pas plutôt un accident spécial à la maladie qui l'engendre » (Bouchard).

Actuellement toutefois, l'expérimentation permet de dégager certains éléments; grâce à elle, on a pu déterminer les origines multiples de l'appareil fébrile et arriver à une conception pathogénique assez précise. Les leçons professées sur ce sujet par M. Bouchard, en 1895, nous serviront de guide dans l'exposé qui va suivre.

Historique. — Ce qui a toujours frappé par-dessus tout les observateurs, aux dépens même des autres traits du tableau fébrile, c'est la chaleur excessive du corps. Ce fut, en effet, pendant longtemps la seule caractéristique de la fièvre, ou plutôt la fièvre était cette chaleur elle-même.

L'expliquer devint le but de toutes les doctrines médicales.

Nous nous garderons de les exposer en détail : L'histoire de la pyrétologie, comme l'a dit justement M. Lereboullet, n'est qu'une énumération d'hypothèses, reflet des idées régnantes sur la physiologie et la pathologie générale. Ce n'est pas que tout soit à rejeter dans ces théories, car on peut dire que toutes les doctrines ont entrevu une part de vérité; les plus anciennes, celle d'Hippocrate et celle de Galien, ont reparu de nos jours sous une forme nouvelle; mais l'étude pathogénique est toute récente et les faits véritablement acquis ne datent que de ces dernières années.

Hippocrate, dont la théorie était tout humorale, attribuait la fièvre à l'altération des humeurs; la coction avait pour but de combattre ces altérations.

Pour Galien, la fièvre est une chaleur contre nature et qui va jusqu'au cœur. *Calor præter naturam substantia febrium*. Cette chaleur contre

nature existe par elle-même, comme la chaleur naturelle qui est innée, qui se transmet et se divise sans s'amoindrir : *ignis ignem generat.*

C'est la doctrine de Galien plus ou moins modifiée par Avicenne qui domine la médecine du moyen âge et même du XVIIe siècle.

La découverte d'Harvey (1628) fournit un nouvel élément à la théorie de la fièvre. Boerhave s'en empare et rapporte tout à l'accélération de la circulation, au grand mouvement des fluides qui partent du cœur, irrité par une cause morbifique et par la résistance que lui causent les vaisseaux obstrués ; cette obstruction résultait elle-même de l'augmentation spontanée de la consistance du sang ou d'altérations dans sa composition (Lereboullet).

Telle est la doctrine des *iatromécaniciens*.

C'est encore dans le spasme vasculaire et les mouvements des fluides qu'Hoffmann et Cullen trouvent l'explication de la fièvre.

Les médecins du XVIIIe siècle cherchent beaucoup plus à élucider l'étiologie que la pathogénie ou la physiologie pathologique de la fièvre. « Ils accordaient une importance considérable au chaud, au froid, à l'humidité, aux influences saisonnières, à d'autres influences encore dont la nature leur échappait. La maladie résultait de l'action de ces causes ; mais chaque cause imprimait à la fièvre une expression symptomatique particulière, de sorte que, quelle que fût la localisation de la maladie, poumon, plèvres, jointures, intestins, les symptômes généraux permettaient de dépister la cause et de discerner la variété de la fièvre. » (Bouchard.)

Au commencement de ce siècle, on cherche dans les lésions des organes le substratum de la fièvre ; « l'essentialité de la fièvre disparaît, la fièvre n'est plus qu'un symptôme de la lésion locale, et si la lésion n'existe pas, on l'invente ». Déjà, à la fin du XVIIe siècle, Baglivi considérait les lésions de l'estomac et des intestins comme causes de différentes sortes de fièvre ; Chirac les croyait dues à une inflammation du cerveau et des organes de la digestion (Lereboullet). Broussais s'efforce de détruire la doctrine des fièvres essentielles ; toute fièvre est due à une inflammation, à une irritation, et la plus importante, celle qu'il retrouve partout, c'est la gastrite ou la gastro-entérite.

Les successeurs de Broussais, représentants de l'école organicienne ou anatomique, sans ramener toute fièvre à la gastrite, cherchent encore et toujours un substratum inflammatoire, une angéioténite (Bouillaud), une angéiohémite (Piorry).

Cependant, Andral combattait cette idée : « la lésion locale, dit-il, n'est pas la cause de la fièvre », et il donnait pour preuve l'hépatisation pulmonaire qui peut persister alors que, depuis plusieurs jours, fièvre et malaises ont disparu.

Depuis lors, on s'attacha toujours beaucoup plus à analyser les éléments de la fièvre qu'à en fixer la pathogénie. L'usage du thermomètre en clinique, appliqué par Baerensprung, Traube, Wunderlich, puis définitivement adopté, fournit une base solide à l'étude physiologique : les expé-

riences de Cl. Bernard mirent en saillie l'importance des troubles vaso-moteurs dans la fièvre.

En 1855, Vogel, Traube et Jochmann, Wachsmuth, Moos, étudient la composition de l'urine et montrent ainsi les troubles de la nutrition chez les fébricitants.

Quinze ans plus tard, Leyden enseigne que dans la fièvre l'excrétion d'acide carbonique est augmentée. Ainsi se constitue peu à peu toute la physiologie pathologique de la fièvre.

Mais la pathogénie restait encore lettre morte.

Avec O. Weber apparaît la première notion positive, quand il établit que la fièvre traumatique est due à la résorption de substances pyrétogènes élaborées dans les plaies (1864).

La bactériologie renouvelle entièrement l'étude de la fièvre; elle montre que l'introduction de certains microorganismes produit l'élévation de la température et tous les symptômes fébriles. Mais on va plus loin : on analyse le mode d'action de ces microbes; Charrin et Ruffer, en 1889, montrent que leurs produits solubles élèvent la température, et les preuves s'accumulent dans la suite.

Dès lors, on peut pénétrer le mécanisme de la fièvre infectieuse. Nous verrons, chemin faisant, les efforts qu'on a faits dans ce sens. Nous exposerons longuement cette pathogénie, telle qu'on peut la comprendre d'après les recherches expérimentales récentes.

La température normale. — Ses limites et ses lois. — La caractéristique la plus constante de la fièvre est l'élévation de la température. Ce n'est cependant qu'un élément entre beaucoup d'autres que nous commençons à bien connaître, mais c'est le plus frappant, le moins trompeur, et le seul qui soit à la portée d'une évaluation rapide et de tous les instants.

Pour reconnaître et mesurer la fièvre, il faut connaître la température normale; pour comprendre la fièvre, il nous faut étudier les limites de la température normale, ses lois, ses variations, ses limites, enfin ses origines, et les rapports de ses variations avec celles de la nutrition.

Le corps humain n'a pas la même température dans toutes ses parties : la température de l'aisselle n'est pas celle de la main, ni du rectum, ni à plus forte raison celle des viscères. Chacune de ces parties n'a pas non plus une température toujours la même, car celle-ci se modifie incessamment; mais on peut dire que, pour chaque partie du corps, elle suit un cycle et que ces différents cycles partiels sont parallèles.

La fixation d'une moyenne a beaucoup préoccupé les observateurs : après des recherches faites en différentes régions, on a fini par adopter comme fournissant des températures plus constantes et plus comparables le rectum, le vagin, la bouche et l'aisselle.

Hunter est le premier qui ait donné une moyenne acceptable : pour le rectum 36°,95 à 37°,22. Les recherches modernes ont donné des chiffres

comparables : 37°,27 à 38°,14 (Jürgensen), 37°,35 (Wunderlich), 37°,65 (Redard), 37°,29 (Oertmann). La température axillaire est en moyenne de 37° (Wunderlich), 36°,97 (Baerensprung). L'écart entre ces deux régions est de 0°,25 à 0°,70.

L'homme est parmi les êtres à *température constante* celui dont la température est la plus basse. Mais tout en restant dans les limites de la santé et avec des conditions extérieures normales, la température oscille, pour le rectum, de 36°,6 à 37°,6; pour l'aisselle de 36°,2 à 37°,4; chez l'enfant et le vieillard, les oscillations sont même plus considérables. Or, on peut facilement reconnaître par une observation régulière que ces oscillations suivent une marche fixe, qu'elles présentent des minima et des maxima réguliers, et qu'en outre elles fournissent une moyenne *constante* pour chaque sujet et pour chaque région.

On peut distinguer ainsi des moyennes pour chaque moitié de la journée : l'une pour la nuit, qui est de 36°,94 (température rectale), l'autre pour le jour, qui est de 37°,33; une troisième enfin, pour la journée totale, qui est de 37°,20. Ces lois résultent des recherches de Jürgensen, sur la température rectale ; de Mantegazza, sur la température des urines; de Gibert, sur la température axillaire; elles ont été confirmées par Ch.Richet, Bouchard, Gley, Rondeau. Le maximum quotidien a lieu entre 4 et 7 heures du soir (Jürgensen, Bouchard), entre 3 et 5 heures du soir (Richet); le minimum a lieu entre 3 et 5 heures du matin. Il est de 36°,7 (Jürgensen), 36°,4 (Baerensprung. Richet).

Donc, chez un homme en état de santé qui s'éveille à 6 heures du matin, la température qui est à ce moment de 36°,9 s'élève lentement jusqu'à 7 heures du soir (ascension de 16 heures), puis descend pendant 8 heures jusqu'à 3 ou 4 heures du matin pour remonter ensuite ([1]).

Mantegazza admet que la température centrale augmente à partir de 5 heures du matin, atteint un premier maximum entre 10 heures et 11 heures, retombe lentement, puis remonte pour atteindre un deuxième maximum vers 5 heures. Les variations sont généralement constantes, même quand on intervertit les opérations de la journée et que l'on fait de la nuit le jour (Krieger).

Toutefois, si l'interversion est la règle ou si elle se prolonge, la courbe thermique peut se modifier. C'est ainsi que Debczynski (cité par Rosenthal) a vu, chez les boulangers qui travaillent la nuit, la température atteindre le matin 37°.8 et le soir 37°,3. De même Maurel serait arrivé, en nourris-

([1]) Voici les chiffres obtenus par Gibert (du Havre) et rapportés par Richet :

3 heures du matin	36°,7
	Réveil.
7 —	37°
8 — —	37°,4
1 — 5 —	37°,7
6 — 5 —	37°,4
8 — du soir.	36°,9
11 — —	
Sommeil.	
3 heures du matin.	36°,7

sant les lapins la nuit pendant quelque temps, à élever leur température le matin plus que le soir; une fois ce résultat atteint, il persisterait.

A quoi attribuer les oscillations de la journée normale? On ne saurait invoquer l'influence du sommeil, puisque la température commence à s'élever pendant qu'il dure encore, ni celle du travail et de la digestion; car, si le repas du matin est pour quelque chose dans l'élévation de l'après-midi, on ne saurait comprendre l'abaissement qui suit le repas du soir et le travail de la journée. Maurel tente cependant d'expliquer les oscillations par la triple influence de l'alimentation, de la lumière et des mouvements; se basant sur l'expérience que nous avons rapportée plus haut, il admet que, étant donnée une exacerbation thermique normale de

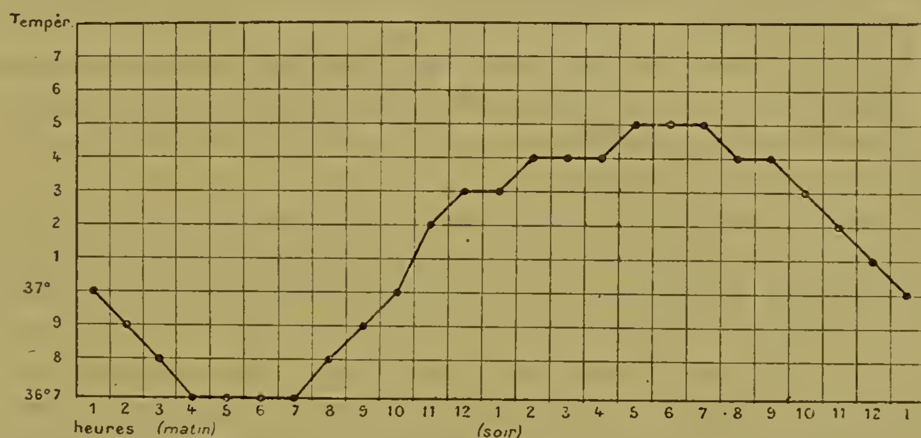


Fig. 1. — Courbe quotidienne de température rectale. (D'après Jürgensen.)

1 degré environ, on peut rapporter 5 à 6 dixièmes à l'influence de l'alimentation et le reste, par parties égales à peu près, à celle des mouvements et de la lumière. Mais il faut tenir compte, chez l'homme, dit M. Richet, de l'activité psychique, et aussi de l'activité musculaire qui a certainement une grosse importance, comme le prouvent les observations de Debczynski. Si véritablement l'alimentation peut influencer beaucoup la température, on peut expliquer la contradiction que présentent le repas du matin suivi d'ascension, et celui du soir suivi d'abaissement, par ce fait que la digestion du premier repas coïncide avec la mise en action de toutes les fonctions organiques; au contraire, après le repas du soir, la cessation de l'activité musculaire et nerveuse annihile l'influence thermogène de la digestion.

L'élévation de la température vespérale résulte donc de l'activité organique générale ou mieux de l'activité du système nerveux qui commande les actions chimiques de l'organisme; il y a là comme un cycle dans l'activité de la vie organique qui a, elle aussi, sa période de sommeil; en un mot, ce rythme journalier dépend, non de la production plus ou moins forte de chaleur, mais de la régulation de cette chaleur (Richet).

Mais cette régulation elle-même, par quel mécanisme s'est-elle ainsi

établie? Admettons, avec M. Bouchard, que le travail, le repos, le sommeil, les aliments, le chaud et le froid, par une action combinée que nous ne saurions analyser, ont amené ces variations; celles-ci, par l'accoutumance et l'hérédité, ont acquis la rigueur que présentent certains actes à évolutions périodiques, comme l'intervalle qui sépare les règles ou la durée de la grossesse.

Oscillations accidentelles de la température. — Les oscillations de la température normale se produisent toujours à la même heure et donnent pour une période de vingt-quatre heures la même moyenne pour chaque individu (Jürgensen).

Mais qu'arrive-t-il quand la température est troublée momentanément par une cause extérieure? Alors les oscillations augmentent et tendent à rétablir la moyenne normale, mais elles n'arrivent pas immédiatement à ce résultat quand la perturbation a été forte; dans ce cas, la période de compensation porte non seulement sur la journée qui suit la perturbation, mais sur les jours suivants.

C'est ce qu'ont établi les expériences de Jürgensen. Un bain froid de 10 à 11 degrés, prolongé de vingt-cinq à quatre-vingts minutes, produit un abaissement de température de 5°,6 [1]. Au bout de quatre à sept heures, le sujet a regagné sa température normale; mais elle continue à monter encore pendant sept à onze heures, plus haut et plus longtemps que la température normale, en sorte que, au bout de vingt-quatre heures, malgré l'abaissement primitif, la moyenne est seulement de 0°,46 inférieure à la normale. Le lendemain, la moyenne est plus élevée que la normale, et, comme résultat final, la moyenne des deux ou trois jours employés à la compensation reste 37°,2.

De même, après un bain de vapeur qui a élevé la température jusqu'à 40 degrés, on voit dans les heures suivantes un abaissement prolongé; la moyenne du premier jour est supérieure à la normale, puis la moyenne redevient régulière les jours suivants.

Il existe donc une tendance à la compensation; *l'effort compensateur, comme l'amplitude des oscillations sont proportionnés à l'étendue de la déviation première*. Telle est la *loi des compensations* qu'a établie Jürgensen. M. Bouchard a vérifié l'existence de ces oscillations à propos de deux malades intoxiqués par l'acide phénique, dont il a rapporté l'histoire dans ses leçons sur les auto-intoxications. Il s'agit de deux hommes adultes atteints de fièvre typhoïde, auxquels on donna par erreur, à deux minutes d'intervalle, un lavement d'un litre contenant 48 grammes d'acide phénique; au bout de quelques minutes, malgré une irrigation intestinale de 15 litres d'eau, ils étaient dans le coma, avec une température de 34°,8 : notons que l'un avait 40 degrés avant l'accident, et

[1] Cet abaissement peut être beaucoup moins fort; chez un sujet habitué à l'action de l'eau froide, un bain de trois heures à la température de 15 degrés, n'abaisse la température que de 1 degré. (Lefèvre. *Soc. de biol.*, 16 mars 1897.)

que l'autre était convalescent. Au bout de quelques heures ils revenaient à eux, et tous deux avaient le soir une température de 41°,8; le lendemain matin, la température était normale (37°,4), et tous deux restaient guéris.

De même, dans une observation de M. Roger : un homme, après l'ingestion d'un verre de solution phéniquée, présente une température rectale de 35°,8, puis, quelques heures après, celle-ci remonte à 39°,5.

Ce sont là autant d'exemples d'oscillations compensatrices pour maintenir la moyenne normale. Nous retrouverons des faits analogues dans l'évolution terminale des fièvres, « car, dit M. Bouchard, l'*oscillation est une loi générale dans le monde organique, comme dans le monde inorganique* (pendule, ressort, corde tendue); la continuité d'action n'existe pas; l'oscillation est la série d'efforts inverses qui tendent à l'équilibre, mais qui dépassent quelquefois le but en pathologie ».

Cet effort naturel peut d'ailleurs être altéré ou masqué par le retour régulier d'une cause perturbatrice; par exemple, des bains froids quotidiens produisent un abaissement de la moyenne thermique des vingt-quatre heures; mais, chaque jour, cet abaissement devient moindre, bien que l'abaissement momentané puisse rester le même; enfin, il arrive un moment où la moyenne ne s'abaisse plus et peut même dépasser la normale.

Influence des conditions extérieures sur la température normale. — Les modifications du milieu extérieur n'influencent généralement que d'une manière insignifiante la température de l'homme sain; encore cela n'est-il vrai que des températures périphériques (bouche, aisselle), la température rectale varie beaucoup moins (M. Raynaud, Eydoux et Souleyet). Toutefois, ces variations deviennent appréciables chez les nouveau-nés et les enfants; les animaux présentent aussi quelques variations de leur température propre quand la température extérieure change beaucoup. Richet a reconnu chez le lapin une oscillation de 0,5 pour une variation extérieure de 10 degrés.

Mais il s'agit là d'animaux domestiqués et, de ce fait, impropres à supporter les températures extrêmes; dans des conditions plus normales, les grands froids des régions polaires n'abaissent pas sensiblement la température des animaux qui les habitent; Parry, Back ont vu dans ces conditions une différence de 76 à 79 degrés entre la température extérieure et celle de certains animaux (41 degrés avec une température extérieure de — 35°,6). Cela n'est vrai toutefois que pour les êtres en pleine activité, car chez les animaux hibernants, la température peut tomber à 6 degrés et même, si l'on en croit Horwatt, à 1°,8, sans que mort s'ensuive.

Nous verrons par contre que l'élévation considérable de la température extérieure, surtout quand elle est produite par la vapeur humide, peut élever la température de l'homme et produire une véritable hyperthermie.

Influence de certaines fonctions sur la température normale. — Chez l'homme sain, la mise en action de certaines fonctions modifie aussi en quelque façon la température, mais toujours dans de minimes proportions : nous y reviendrons en traitant des fièvres fonctionnelles.

Vintschgau et Diete ont étudié l'influence de la *digestion*; l'élévation qui en résulte atteint à peine quelques dixièmes de degré. Nous verrons au contraire que la digestion active considérablement la calorification (Frédéricq). De même l'*inanition* (Chossat) n'abaisse la température que dans les deux ou trois premiers jours de l'expérience; puis, pendant douze à quatorze jours, celle-ci reste stationnaire; enfin elle descend rapidement dans les dernières vingt-quatre heures; mais cette hypothermie paraît résulter surtout de l'affaiblissement du système nerveux qui ne peut plus entretenir la vie des tissus (Richet).

Le *travail intellectuel* agit dans le même sens que la digestion. Davy a vu la température passer, après un effort intellectuel, de 36°,62 à 36°,67, et, après un effort musculaire simultané, à 37°,94. Speck, Gley ont observé des faits comparables; Rumpf a vu, sous l'influence du travail intellectuel, la température atteindre 37°,7 la nuit entre dix heures et minuit, ce qui est exceptionnel à cette heure (Richet).

Mais c'est certainement le *travail musculaire* qui est le plus actif à ce point de vue. Un des premiers, Davy a vu sa température passer de 36°,6 à 37°,25 après un effort; Jürgensen a observé d'abord une élévation de 1°,2, puis un arrêt à ce niveau; Wunderlich a trouvé chez un coureur une température de 39°,5. Mêmes observations par Obernier, Bouvier, Forel, Greswell. Richet, chez les chiens attachés et qui s'agitent, a vu la température monter rapidement de 39°,2 à 40°,5 et même 41 degrés. Les émotions, toutes les perturbations de l'organisme sain peuvent produire des effets analogues.

De tout cela il résulte que, même dans des conditions tout à fait exceptionnelles, *quand l'organisme n'est pas déjà malade* en quelque façon, les oscillations de la température sont toujours très minimes.

Quand elles dépassent ces limites dans un sens ou dans l'autre, il y a maladie, et si le trouble thermique est trop considérable, la mort peut en résulter; pour l'homme, les températures extrêmes compatibles avec la survie sont 34 degrés et 42 degrés; encore faut-il, comme nous le verrons, qu'elles soient très éphémères.

On observe en clinique des températures qui s'éloignent beaucoup de ces limites. Lœwenhard a vu une température de 30 degrés chez un malade qui eut au moment de l'agonie 24 degrés dans le rectum.

Dans le sens contraire, Wunderlich a observé 44°,75 chez un malade atteint de tétanos, et 45°,4 après sa mort. Ch. Richet, Diez Obelar, Stanley, ont rapporté des observations de 45,5 à 46 degrés chez des malades atteints de paludisme ou de pneumonie et qui ont guéri.

Régulation thermique. — Les températures excessives sont dan-

gereuses: elles produisent, en effet, dans les éléments anatomiques des altérations irrémédiables : une température de 49 à 50 degrés coagule les fibres musculaires, les globules sanguins, les cellules glandulaires; le froid supprime l'excitabilité musculaire et l'irritabilité nerveuse. La vie chimique du muscle qui devient plus active à partir de 25 degrés et atteint son maximum à 35 degrés, diminue rapidement à partir de 42 degrés, comme le montre la quantité d'acide carbonique formé. De même pour le sang, la consommation d'oxygène atteint son maximum à 35 degrés; au-dessus de 42 degrés, les échanges tombent très bas. Ces faits expliquent l'importance de la fixité des températures moyennes.

Pour éviter les températures extrêmes, l'organisme est puissamment armé; il possède tout un mécanisme de *régulation thermique* qui lui permet de lutter contre l'influence défavorable du milieu extérieur.

Dans les conditions normales, l'homme peut résister à des températures très variables, dont les extrêmes sont — 50 degrés et + 127 degrés.

Ce fait qui est maintenant banal, était ignoré des savants au commencement du XVIIIe siècle, et Boerhaave, en 1726, était convaincu qu'aucun animal ne peut vivre et respirer dans un milieu dont la température est supérieure à la sienne propre. C'est pour vérifier cette supposition que Farenheit et Provost soumirent des animaux à de hautes températures en les introduisant dans une étuve à 146 degrés Farenheit (63°,6); ces animaux succombèrent, et Boerhaave considéra ce résultat comme confirmant son opinion. Malgré la protestation de Haller, il faut arriver jusqu'à Tillet (1764), puis à Fordyce et Blagden (1775) pour voir disparaître cette croyance; il fut dès lors démontré que les animaux et l'homme lui-même peuvent supporter de hautes températures pendant des périodes plus ou moins longues, s'ils sont protégés par un enveloppement quelconque contre un échauffement trop rapide.

Mais bien avant ces découvertes, les physiologistes avaient déjà cherché par quels procédés l'organisme résiste à l'élévation de la température extérieure.

Les *vitalistes* (Cullen, Hunter) pensaient que la *vie* qui produisait la chaleur, sans aucun moyen chimique ou mécanique, pouvait aussi la régulariser suivant les besoins de l'économie; chaque animal avait un principe vital différent, et Crawford admettait que les animaux *ont le pouvoir de produire le froid* (Bonnal).

Les *mécaniciens*, qui expliquaient la chaleur animale par le frottement des globules dans les capillaires, acceptaient que les changements de calibre des vaisseaux règlent la température.

Les *physiciens*, moins vagues mais trop simplistes, rapportaient toute la régulation à deux mécanismes : le rafraîchissement du sang dans le poumon et la sudation.

A l'heure actuelle, ce mécanisme nous apparaît beaucoup plus complexe. Nous allons en étudier successivement les différents éléments. Ce

sont : le *refroidissement pulmonaire* (polypnée thermique), la *sudation*, le *réflexe circulatoire de la peau et du poumon*, les *modifications réflexes dans la production de la chaleur*, enfin les *modifications de la nutrition*.

Action de la respiration sur la température. — Avant Boerhave, c'était une croyance déjà ancienne que le sang se rafraîchit en traversant le poumon ; ce fut même pendant assez longtemps la base de la théorie de la chaleur animale; on a vu plus haut comment, partant de cette donnée, on avait admis l'impossibilité, pour l'animal, de vivre dans une température élevée, et quelle confirmation apparente lui avaient donnée les expériences de Provost et Farenheit. Quand Linning, Adamson, Ellis (1748-1758) eurent démontré, par des observations recueillies dans divers climats chauds, que la température extérieure peut dépasser notablement celle de l'homme sans produire de désordres, quand Tillet et Duhamel (1764), puis Fordyce et Blagden eurent montré que l'homme peut vivre longtemps dans une étuve chaude (100 à 126° C.), il fallut bien considérer le refroidissement pulmonaire comme accessoire. Mais il n'en resta pas moins un élément important de régulation dans les conditions ordinaires de la vie.

Quelle est la valeur de cette action? Elle s'exerce par deux moyens différents : l'air qui pénètre dans les voies respiratoires y arrive avec une température généralement inférieure à celle du corps, et il en sort à une température à peu près égale à 37 degrés; il s'est donc échauffé; c'est une première cause de déperdition pour le sang du poumon. D'autre part il se fait à la surface des voies respiratoires une évaporation considérable. autre cause importante de réfrigération.

Voici comment Gavarret apprécie ces deux valeurs. « Chez un homme normal, le volume d'une expiration est représenté par un demi-litre de gaz à la température de 38 degrés. A raison de 16 inspirations par minute, l'homme expire donc, *par heure*, 480 litres de gaz à la température de 38 degrés. L'air est inspiré dans nos climats à la température moyenne de 10°,8; il emprunte donc à l'économie, et emporte au dehors la quantité de chaleur suffisante pour élever sa température de 27°,2. En tenant compte du coefficient de dilatation et de la chaleur spécifique de l'air, il est facile de calculer que les gaz expulsés par l'expiration enlèvent ainsi au sang des capillaires pulmonaires 3,52 calories par heure (la calorie restant comme toujours la quantité de chaleur nécessaire et suffisante pour élever de 1 degré la température de 1 kilogramme d'eau distillée).

« Mais l'air introduit dans la cavité pulmonaire en une heure était de 10°,8 et à moitié saturé de vapeur d'eau; il ne contenait donc, au moment de son introduction, que 2^{gr},562 de vapeur d'eau. Il est expiré à la température de 38 degrés et complètement saturé; il emporte donc avec lui 21^{gr},985 de vapeur d'eau. Il en résulte que, chez cet homme, l'évapora-

tion pulmonaire produit en une heure 19gr,625 de vapeur d'eau à la température de 38 degrés.

« La vapeur d'eau ainsi formée emporte au dehors une quantité totale de chaleur égale à 12,15 unités de chaleur, nécessairement empruntée au sang des capillaires pulmonaires et définitivement perdue pour l'économie.

« En résumé, la perte de chaleur, occasionnée à l'homme par le réchauffement de l'air introduit dans le poumon et par l'évaporation pulmonaire, s'élève, dans les conditions de température moyenne de nos climats, à 15,65 unités de chaleur par heure. »

Rosenthal attribue aussi à la fonction pulmonaire une grande importance thermique : la chaleur employée par la respiration et l'évaporation correspondrait à 15 ou 20 pour 100 de la production de chaleur totale.

Ces chiffres paraissent considérables, et si cette action réfrigérante s'exerçait véritablement sur le sang du poumon comme l'admet Gavarret, le sang artérialisé qui se rend au cœur gauche devrait être beaucoup moins chaud que celui des veines pulmonaires et du cœur droit.

Au temps de Lavoisier, on croyait au contraire, à cause de l'action chimique de l'air sur le sang, que le cœur gauche était plus chaud que le cœur droit. Mais, Malgaigne, Cl. Bernard, Haering, Liebig, Wurlitzer reconnurent que le sang du cœur gauche a une température inférieure de 0°,04 à 0°,50. C'est un refroidissement bien minime et presque paradoxal, si l'on pense à la puissance des actions réfrigérantes que nous venons d'étudier. On peut expliquer ce faible chiffre de la façon suivante : l'action de l'air froid ne porte pas directement, comme l'admet Gavarret, sur les capillaires pulmonaires ; la colonne d'air inspirée s'est déjà notablement échauffée en traversant les fosses nasales, le pharynx, le larynx et le conduit trachéo-bronchique, et quand elle arrive au poumon, elle a déjà acquis une température voisine de celle du sang de l'artère pulmonaire. Le refroidissement porte donc plus sur les tissus et le sang des voies respiratoires supérieures que sur celui du poumon lui-même.

Mais il y a une autre raison qu'avait entrevue Lavoisier, c'est la combinaison de l'oxygène avec l'hémoglobine du sang pulmonaire ; Gavarret la considérait comme négligeable au point de vue thermique, parce que la combinaison est « instable et faible ». M. Berthelot, au contraire, lui accorde une certaine importance et admet que le dégagement de chaleur fourni par l'oxydation de l'hémoglobine dans le poumon élève notablement la température du sang.

Donc, *dans les conditions ordinaires*, on peut admettre que le refroidissement pulmonaire est compensé par l'oxydation de l'hémoglobine.

Mais *quand la température du sang ou de la surface du corps s'élève pour une raison quelconque*, pathologique ou expérimentale, c'est alors qu'apparaît véritablement le rôle de la respiration ; dans ces conditions on observe toujours, en effet, une accélération respiratoire, une véritable *polypnée thermique* (Fick, Goldstein). Ce phénomène, déjà

signalé par Ackermann, Goldstein, Mertschinski, Gad, Sihler, a été particulièrement bien étudié par M. Ch. Richet (1884-1887). En échauffant un animal artificiellement, par exemple en l'exposant *immobile et attaché* aux rayons du soleil, sans entraves à ses mouvements respiratoires, on voit apparaître au bout de quelques instants une polypnée d'une fréquence extrême ; au lieu de 24 à 30 respirations par minute, la respiration monte brusquement à 300 et même 350 ; elle est régulière, mais d'une petite amplitude. Ce qui prouve le rôle réfrigérant de ce phénomène, c'est que la température de l'animal ne s'élève pas ; mais cela résulte surtout de la contre-expérience suivante. On peut, en effet, supprimer ou diminuer cette polypnée qui est évidemment d'origine réflexe par un moyen quelconque : par le curare, qui détruit les réflexes musculaires, ou au moyen de la muselière qui, en empêchant le chien d'ouvrir la bouche, limite le champ respiratoire, ou bien enfin, en faisant respirer l'animal à travers un tube très long fixé à la canule trachéale ; si, dans ces conditions, on l'expose, immobile, au soleil, sa respiration ne monte pas au delà de 100 par minute ; mais sa température s'élève en une heure et demie ou deux heures à 43 degrés.

Ce qui démontre encore l'influence hypothermisante de la respiration, c'est que si on enlève la muselière au cours de l'expérience, on voit tout de suite la respiration atteindre 240 et plus par minute, pendant que la température baisse.

M. Richet attribue le refroidissement à l'exhalation de vapeur d'eau : elle est en effet très abondante, car si on met sur la balance un chien en hyperthermie artificielle, on le voit, en même temps qu'il se refroidit, perdre un certain poids qui peut atteindre 11 grammes par kilogramme et par heure, et l'on sait que chez le chien l'évaporation cutanée est très minime.

Action de la sudation sur la température. — On peut dire que la première idée du rôle de la sudation est due à Franklin (1757-1758). Se basant sur une expérience rapportée par Simpson (de Glasgow), qui refroidissait un thermomètre par l'évaporation de l'alcool, ayant lui-même reconnu que l'éther en s'évaporant produit un abaissement considérable de la température, il se demanda si l'évaporation n'était pas une cause de refroidissement du corps.

L'action réfrigérante de la sudation est acceptée depuis cette époque. Les expériences de Blagden et de Fordyce ont montré que l'homme et l'animal supportent beaucoup mieux les hautes températures dans une atmosphère sèche que dans une atmosphère humide ; elles ont été confirmées par Delaroche et Berger (1806) : ces auteurs ont montré que, dans un air sec et très chaud, on résiste beaucoup mieux que dans un air saturé d'eau à une température bien inférieure. Blagden avait pu rester *huit* minutes dans une étuve sèche à 127 degrés ; Berger resta *sept* minutes dans une chambre à 109 degrés, mais ne put rester plus de *douze*

minutes dans une étuve saturée dont la température variait de 41 à 53 degrés. On a montré, depuis lors, que l'échauffement est encore plus rapide quand le corps est plongé dans un bain (Lemonier).

La résistance est donc très facile dans l'air sec, très faible dans l'air humide, sensiblement nulle dans l'eau. A quoi tiennent ces résultats? Il faut remarquer, dit Gavarret, que la quantité de chaleur cédée par un corps chaud au contact direct, varie suivant la nature du corps lui-même et dépend de la mobilité de ses molécules, de sa conductibilité et de sa chaleur spécifique. Or les gaz secs sont plus mauvais conducteurs que les liquides; d'autre part, la chaleur spécifique de l'eau est supérieure à celle de la vapeur d'eau, et la chaleur spécifique de la vapeur est supérieure à celle de l'air. C'est pour la même raison que le froid humide fait une impression plus vive et est plus mal toléré que le froid sec.

De plus, dans l'air sec, la sueur émise se vaporise immédiatement, produisant un refroidissement considérable à la surface de la peau.

L'évaporation est donc pour la plupart des animaux une grande cause de résistance à l'élévation de température. On ne saurait fixer exactement sa valeur, car elle varie beaucoup pour chaque sujet, et elle augmente proportionnellement à la température; cependant, si l'on connaît la quantité d'eau perdue, on peut calculer le nombre de calories employées à cette évaporation [1].

Dans un air sec à 107 degrés, Berger a évalué l'évaporation cutanée de l'homme à 31gr,11 en une minute. D'après Lavoisier et Seguin, la transpiration dans les conditions de température moyenne de nos climats est de 1 kilogramme par vingt-quatre heures et la perte qu'elle entraîne, 26 calories par heure. Mais il est bon de remarquer que ces calories ne sont pas fournies par le corps seulement; le milieu ambiant y contribue aussi. La sécrétion sudorale a deux origines ou deux mécanismes différents. Elle est d'origine *périphérique* ou *réflexe* quand elle succède à une influence extérieure; elle est d'origine *centrale* quand elle résulte d'un échauffement du centre nerveux, du cerveau.

La sueur thermique, réflexe, succède à l'échauffement des extrémités des nerfs cutanés; elle se produit avec une grande facilité quand l'extérieur s'échauffe, et devient très évidente si la saturation de l'air empêche son évaporation rapide.

La sueur d'origine centrale se produit quand l'homme accomplit un acte ou subit une perturbation qui tend à élever sa température centrale. Par exemple, pendant le travail musculaire, il arrive un moment, variable pour chaque sujet, où la température centrale s'élevant de quelques dixièmes de degré, la sudation apparaît. Dans des expériences de M. Bouchard, la sudation apparaissait quand la température rectale arrivait à 37 degrés, aussi bien quand la température de l'air était à 15 degrés que

(1) V. Regnault a montré que la quantité de chaleur qu'il faut fournir à l'eau pour la transformer en vapeur, sans changer son état thermique est, à la température moyenne de Paris, de 599 calories par kilogramme d'eau vaporisée.

lorsqu'elle était à 26 degrés. Seulement la sudation se produisait au bout de dix-neuf minutes de travail quand l'air était à 15 degrés, et au bout de huit minutes, quand il était à 26 degrés.

Rôle de la circulation dans la température. — Nous connaissons déjà deux moyens de défense contre les températures extrêmes, la respiration et la sudation; elles sont puissamment aidées par la circulation et les réflexes qui la commandent; mais tandis que les deux premières sont plus particulièrement appropriées à la lutte contre la chaleur, la circulation peut avantageusement lutter contre le froid et le chaud.

Prenons les faits les plus faciles à observer. Quand un point quelconque des téguments est exposé au froid, les vaisseaux se contractent, la peau pâlit et se refroidit (réserve faite des cas où l'action du froid produit une paralysie immédiate des vaisseaux et leur distension). Les phénomènes sont inverses quand la peau est exposée à la chaleur; la circulation cutanée devient plus active et la rougeur apparaît. L'effet en est facile à concevoir: l'anémie cutanée diminue la déperdition de calorique, empêche le refroidissement du sang et par conséquent des centres; la congestion cutanée, au contraire, augmente la déperdition et abaisse la température du sang.

Le cycle circulatoire tend en effet à maintenir l'équilibre thermique entre le centre et la périphérie : *a priori* le centre, perdant moins de chaleur, doit être plus chaud; la circulation conduit le sang chaud du centre à la surface, et le sang froid de la surface au centre. A l'état normal, il en résulte un rapport à peu près constant entre la température des centres et celle des régions protégées de la périphérie, comme l'aisselle; mais ce rapport est très variable pour les autres régions des téguments qui sont soumises à des perturbations extrinsèques continuelles ([1]).

D'une façon générale, le sang qui revient de la périphérie est moins chaud que celui qui y va.

Les premiers expérimentateurs qui avaient seulement exploré les vaisseaux superficiels avaient généralisé cette donnée (Haller, Crawford, John Davy). Becquerel avait trouvé le sang de la veine cave supérieure plus froid que l'aorte; Kremer, Scudamore avaient observé dans la veine jugulaire une température inférieure à celle de l'artère temporale. Cl. Bernard montra que le fait est exact pour tout le domaine de la veine cave supérieure, exact aussi pour toute la partie de la veine cave inférieure qui est située au-dessous de l'abouchement des veines rénales; mais au-dessus de ce point le rapport change : le sang de la veine rénale est plus chaud que celui de l'artère de 0,02 à 0,05. Le sang de la veine cave et de la

([1]) Les vêtements chez l'homme, les poils ou les plumes chez les animaux diminuent la déperdition cutanée; un lapin rasé a une température inférieure à la normale, malgré la lutte de son organisme qui réagit par une alimentation plus abondante.

Une couche de vernis sur toute la peau du lapin produit un abaissement très rapide de la température; de 39°,6 à 22°,8 en vingt-quatre heures (Ch. Richet).

veine sus-hépatique devient plus chaud que celui de l'aorte et de la veine porte (de 0,02 à 0,04) [1].

On peut ajouter que le sang veineux du bassin est plus chaud que celui de l'aorte, que le sang veineux du cerveau est plus chaud que celui de la carotide. En somme, quand le sang veineux est moins chaud que l'artériel, il le doit à la déperdition cutanée (ou intestinale, pour la veine porte); c'est ainsi qu'en couvrant de ouate la tête d'un chien, Cl. Bernard a vu la température du sang de la veine jugulaire égaler celle de la carotide.

Le sang est donc normalement distributeur de la chaleur. La circulation est un agent actif et rapide d'équilibre. Nous avons vu l'influence immédiate du froid sur le tégument; c'est qu'en effet l'homme lutte mieux contre le froid que contre le chaud; contre le premier, il suffit d'un réflexe périphérique immédiat : le spasme vasculaire, qui en diminuant la déperdition, augmente la chaleur; contre le chaud, l'organisme dispose de la dilatation vasculaire, mais celle-ci n'est pas immédiate, elle ne survient que lorsque le centre est échauffé par l'apport du sang de la périphérie; c'est un réflexe tardif.

La température de chaque région est étroitement unie à l'activité de sa circulation; quand la circulation périphérique languit, la température cutanée s'abaisse; c'est ainsi que la ligature, la compression, le spasme des artères produisent le refroidissement des parties correspondantes; c'est pour la même raison que la température périphérique peut rester en partie indépendante de la température centrale; dans les maladies du cœur non compensées, par exemple, la peau peut paraître plus froide que la normale, alors que la température profonde est fébrile (Bouchard); de même quand le collapsus cardiaque, dans les maladies infectieuses, rend la circulation cutanée insuffisante. Mais, en général, toute diminution de la circulation périphérique tend à élever la température centrale en diminuant la déperdition cutanée; c'est ainsi qu'agit l'électrisation du sympathique, qui donne une élévation de température centrale de 0,2 à 0,5 dans la veine cave inférieure et la veine porte.

C'est la vigilance du système nerveux qui assure le fonctionnement de ces moyens; quelques exemples montreront avec quelle rapidité. Chez le lapin, d'après W. Rosenthal, à toute élévation de la température cutanée correspond presque immédiatement un abaissement de la température centrale, et inversement, à un abaissement de la température périphérique correspond une élévation de la température centrale. De même, quand on prend un lapin par les oreilles, on produit, par réflexe, une dilatation des vaisseaux de l'oreille, et peu de temps après, un abaissement de la température centrale de quelques dixièmes de degré.

(1) D'Arsonval et Charrin ont pu confirmer, sur l'animal rendu fébricitant par l'infection expérimentale, ces différences de température, mais avec une certaine exagération. C'est ainsi que le thermomètre marquant 41°,1 à 41°,4 dans le rectum, ils ont constaté dans le foie le chiffre de 42 degrés; la température est moins élevée, par ordre décroissant dans la rate, le cœur, les reins, la moelle des os, le cerveau, les poumons, les muscles, la peau.

[L. GUINON.]

Si l'on plonge un chien dans un bain à 15 ou 20 degrés et qu'on l'expose ensuite à l'air, sa température rectale s'élève tant que dure l'évaporation ; quand le poil est sec, la température rectale revient à la normale (Hoppe). On peut expliquer ces faits par le trouble brusque que subit la circulation ; cependant Ch. Richet pense que l'élévation de la température centrale est le résultat d'une augmentation dans la production de chaleur.

On peut observer les mêmes faits chez l'homme soumis à l'hydrothérapie; Jürgensen, Hoppe, Béclard, ont vu l'application courte et brusque de l'eau froide élever la température centrale. On sait que le bain froid provoque chez le fébricitant un *frisson* qu'on appelle primitif : au début de la fièvre typhoïde, on observe souvent à ce moment une élévation de la température rectale qui passe de 40°,4 à 41°,2 en trois minutes (Bouveret et Tripier) et qui est due principalement à l'arrêt de la déperdition cutanée. Cet échauffement des centres produit un effort de déperdition, qui se manifeste par ce qu'on appelle la *réaction cutanée,* c'est-à-dire par l'augmentation de la radiation. Cette réaction n'est donc pas une simple paralysie des vaso-constricteurs, c'est un phénomène actif provenant de l'action nerveuse centrale. Le frisson était un phénomène réflexe ; la réaction est un acte automatique central ; elle résulte de l'élévation de la température profonde (Roland).

Cette réaction, d'ailleurs très variable, conduit nécessairement à un refroidissement, quelquefois même à l'hypothermie ; c'est ce qui arrive si l'on prolonge le bain. L'excitabilité centrale épuisée n'augmente plus la calorification; alors survient le *frisson secondaire* ou *central*; à ce moment, la résistance de l'organisme au refroidissement est vaincue.

Tels sont les effets de la régulation vasomotrice; elle est rapide et précise. Quand elle doit lutter contre des conditions de température excessive, l'effort peut devenir paradoxal, il dépasse le but et aboutit à des résultats nuisibles; c'est ainsi que le spasme ischémique résultant d'un froid excessif, et destiné à diminuer la déperdition, aboutit à la congélation. De même la dilatation vasculaire des téguments, destinée à augmenter la déperdition, devient elle-même une cause d'échauffement quand la température extérieure est plus élevée que celle du sang; là encore l'effort est paradoxal. C'est alors, il est vrai, qu'apparaît la sudation : si elle se fait bien, dans un air sec, le refroidissement s'accomplit : mais si l'air est saturé d'humidité, l'évaporation ne pouvant se faire, la calorification augmente, l'organisme est vaincu et la température du corps s'élève (Bouchard).

La régulation vasculaire ne se borne pas, d'ailleurs, à la peau. Vulpian admet en effet qu'elle peut modérer ou augmenter la quantité de sang qui traverse les poumons, et de cette façon régler l'intensité des actes physico-chimiques qui se passent dans le poumon, ceux-ci étant proportionnels à l'abondance de l'irrigation.

Inversement, un échauffement de l'air inspiré, sans échauffement de la peau (ce qu'on peut obtenir en faisant respirer un homme à travers un

tube surchauffé), élève assez rapidement la température de plusieurs degrés et provoque une dilatation vasculaire généralisée de la peau (Frédéricq).

Régulation par la calorification. — Le système nerveux influencé par les agents extérieurs n'agit pas seulement sur les organes de déperdition; il modifie aussi la production de chaleur. Celle-ci varie normalement avec les conditions propres du sujet, avec son poids et surtout sa surface; elle varie avec son état de santé ou de maladie, elle augmente avec les repas et la digestion de 35 à 45 pour 100 (Frédéricq); elle varie enfin avec les heures de la journée. Il y a en effet des oscillations assez régulières dans la calorification comme dans la température du corps, mais qui ne coïncident pas tout à fait avec cette dernière, si l'on en croit les observations de Langlois qui trouve un maximum à trois heures de l'après-midi, et deux pendant la digestion des deux principaux repas.

Mais la calorification se modifie surtout sous l'influence des changements de température extérieurs qui augmentent ou diminuent la déperdition. Nous avons vu que tout refroidissement brusque de la peau produit un changement de la température centrale; ce phénomène, qui a été attribué à la diminution, ou à l'arrêt de la déperdition, pourrait aussi s'expliquer par l'accroissement de la calorification, comme le prouvent les expériences de M. Richet et de M. d'Arsonval.

Un lapin mouillé, puis séché à l'air, perd beaucoup plus de calories qu'un lapin normal; avant l'immersion dans l'eau froide, il donne $3^{cal},690$; après l'assèchement, il donne $4^{cal},390$, comme si, pour résister à la déperdition, le système nerveux avait ordonné une production plus grande de chaleur qui se prolonge au delà du temps que dure la déperdition exagérée de calorique (Ch. Richet). Un lapin, dans un calorimètre à la température de 12 degrés, dégage 9 calories à l'heure; il est immergé pendant quelques secondes dans un bain glacé, puis essuyé et reporté dans le calorimètre. Pendant quinze à vingt minutes, l'animal rayonne moins qu'à l'état normal (6 à 8 calories), puis la thermogénèse augmente et monte graduellement à $12^{cal},5$; cette augmentation persiste pendant deux heures (d'Arsonval).

La calorification devrait *a priori* augmenter avec l'abaissement de température, et en effet Ludwig, Masje, ont obtenu dans leurs expériences une augmentation de la radiation d'autant plus rapide que la température ambiante est plus basse. Toutefois, d'après Ch. Richet, la radiation des animaux vivants ne suit pas la loi de Newton, d'après laquelle les objets inertes rayonnent d'autant plus que la température est plus basse. Il faut en effet remarquer que les animaux diminuent le rayonnement en rétrécissant leurs vaisseaux cutanés, quand la température s'abaisse. Quand l'air ambiant s'échauffe de — 2 à + 14 degrés, le rayonnement va en augmentant. Le maximum de radiation aurait lieu entre + 12 et + 14 degrés; mais à partir de + 14 degrés, la radiation

irait en diminuant, conformément à la loi de Newton, à mesure que la température extérieure s'élève (Ch. Richet) [1].

Ce sont là des faits que nous n'essaierons pas d'interpréter; il suffira de remarquer que radiation et calorification ne sont pas identiques, parce qu'il faut tenir compte de l'état de la circulation cutanée et de la respiration qui peuvent modifier les résultats de la calorimétrie.

Retenons seulement ce fait bien démontré : que tout changement dans la déperdition de calorique entraîne un changement dans la production de chaleur, mais celui-ci arrive assez lentement et surtout il se prolonge au delà du temps pendant lequel a agi la cause perturbatrice.

L'influence du système nerveux sur la régulation thermique avait été remarquée par Cl. Bernard, mais il l'interprétait autrement. Il admettait en effet l'existence de nerfs frigorifiques et de nerfs calorifiques. Le grand sympathique était frigorifique comme le prouvaient les effets de sa résection au cou sur la circulation de l'oreille du lapin; la corde du tympan était le type des nerfs calorifiques ; car si on l'excite, le sang de la glande sort plus rouge et plus chaud, tandis que si on excite le sympathique, la glande pâlit et sa température baisse [2]. Les modifications de température étaient le résultat de l'augmentation ou de la diminution de l'activité chimique de l'organe.

Comme l'a montré Vulpian, ces phénomènes sont des résultats indirects des modifications fonctionnelles des nerfs, liées plus étroitement à l'activité circulatoire et à l'excès de nutrition qui en résulte ; il n'y a pas là d'action thermique spéciale.

Action de la nutrition sur la régulation thermique. — *Les origines de la chaleur normale.* — Quand l'action thermique extérieure se prolonge ou devient habituelle, alors interviennent deux facteurs nouveaux : les variations de poids du corps et l'obligation de réparer, par un changement de régime, les pertes quand il y en a. Les hommes soumis à de longs froids ont besoin de réserves de chaleur qu'ils entretiennent par une riche alimentation. Une expérience de Ch. Richet démontre que chez un lapin rasé, la température centrale baisse de 0°,48 ; l'animal mange deux fois plus et malgré cela, il n'arrive pas à réparer ses pertes, il maigrit.

Les modifications de l'alimentation correspondent à des changements dans la calorification. C'est qu'en effet nutrition et calorification sont

(1) Chez l'enfant, Langlois a trouvé un maximum de radiation à 18 degrés, et une diminution de 18 degrés à 14 degrés.

(2) Morat (*Arch. de physiol.*, 1893) a repris l'étude de cette question ; en excitant soit le sympathique, soit la corde du tympan, il a toujours obtenu une élévation de température. Il admet qu'un nerf thermique est un nerf moteur ou tout équivalent du nerf moteur, nerf sécréteur, par exemple ; mais les nerfs thermiques ou moteurs doivent être doublés par d'autres à fonction opposée, capables d'annihiler la fonction des premiers ; ils correspondraient aux frigorifiques de Cl. Bernard.

étroitement unies; *la nutrition intime des tissus est la véritable source de la chaleur animale.*

Cette notion date de Lavoisier.

Avant lui, tout n'était qu'hypothèse et confusion. Sans parler de la « chaleur innée » qu'Aristote et Galien croyaient dégagée du cœur, ni de cette « force » que Hunter localisait dans l'estomac, il suffit de rappeler que les iatromécaniciens, parmi lesquels G. Martin (1751) et Haller (1760) attribuaient la chaleur au frottement du sang contre les parois des vaisseaux.

Avec Van Helmont, Fr. Sylvius, apparaît le premier effort digne d'être signalé : la chaleur résulte de l'effervescence produite par le contact de certaines substances dans l'organisme. Avec Stevenson, Hamberger (1748), on commence à concevoir qu'il existe dans les tissus des échanges, des transformations, que ce dernier compare à la combustion des matières végétales. J. Mayow (1764) entrevoit le mécanisme de la respiration : un élément de l'air se mêle au sang veineux et le transforme en sang rutilant et, par la fermentation qu'il détermine, produit la chaleur. Ce n'étaient là que des hypothèses sans aucune tentative de démonstration ; mais Boyle découvre l'acide carbonique, Priestley isole l'oxygène et montre son action sur le sang (1772); Lavoisier, dès lors, peut montrer l'étroite union de l'oxygénation du sang et de la production de chaleur; il en pose les lois.

Il identifie la respiration avec la combustion; il mesure avec Laplace la quantité de carbone brûlée par un animal dans un temps donné, la quantité d'oxygène convertie en acide carbonique, et la quantité de chaleur dégagée par cette combustion; il cherche à prouver que cette source de chaleur est suffisante pour maintenir l'animal à une température constante, malgré les pertes incessantes de la surface (Gavarret).

Enfin, en 1789, il établit les rapports qui unissent la respiration, la transpiration, la digestion et la chaleur animale.

Dans sa conception première, l'hypothèse de Lavoisier était trop simpliste ; elle laissait indéterminé le siège de la production de chaleur; elle ne tenait pas compte, comme le montrèrent plus tard Regnault et Reiset, Chevreul, Berthelot, de la nature et des conditions de la combustion. « Il ne s'agit pas de carbone et d'oxygène libres, mais de combinaisons très complexes, dont les dédoublements échappent à toute appréciation, un même corps, suivant son origine, pouvant donner lieu à des absorptions ou à des dégagements de calorique variables. » (Berthelot). La nutrition est infiniment plus complexe, et le terme de combustion s'applique bien imparfaitement à la longue série de réactions dont l'aboutissant est la formation de substances qui se fixeront dans les tissus ou seront éliminées, les unes par l'urine ou le foie (matières azotées incomplètement oxygénées), les autres par le poumon (azote, acide carbonique, eau).

La production de chaleur qui résulte de ces opérations multiples ne se fait pas dans le poumon, mais dans l'intimité des tissus. Lagrange l'avait

soupçonné; Spallanzani et W. Edwards le prouvèrent, en montrant qu'un animal peut produire de l'acide carbonique, alors qu'on lui a supprimé l'arrivée de l'oxygène, Stevens et Hoffmann, Magnus, en extrayant l'acide carbonique du sang veineux (Gavarret).

L'acide carbonique n'augmente ni dans les artères, ni dans les veines, mais apparaît dans les capillaires, c'est-à-dire au contact des tissus; le sang reçoit ou livre la chaleur, il ne la fait pas. S'il était besoin d'une preuve, il suffirait de remarquer que les organes sont plus chauds que le sang qui s'y rend, le cerveau plus chaud de 1 degré que celui de l'aorte; les viscères abdominaux, le rectum plus chauds que l'artère mésentérique de 0°,58 à 0°,83 (Heidenhain et Körner); la salive plus chaude que le sang des carotides (Ludwig); la bile plus chaude que les vaisseaux du foie (Bernard); le myocarde plus chaud que le sang du cœur (Heidenhain et Körner). De même les organes à activité vitale plus grande ont une température plus élevée que les autres (Jacobson et Leyden).

La chaleur se produit partout où il y a nutrition, partout où il y a fonction; c'est à ce titre que la digestion, la contraction musculaire, l'activité psychique et d'autres fonctions que nous retrouverons à propos de la fièvre, tendent à élever la température du corps.

Le muscle surtout est une importante source de chaleur dans la vie normale. Même au repos, il est le siège de combustions énergiques : le sang veineux sortant du muscle contient trois fois plus d'acide carbonique que le sang artériel, et moins de glycogène; il est plus chaud (Röhrig et Züntz, Riegel, Adamkiewicz, Manassein). A plus forte raison, la contraction musculaire, en activant les échanges, doit-elle élever la température du muscle et celle du sang qui le traverse. Dutrochet et Helmoltz, Becquerel et Breschet, Davy, Povel, Gresswell, Jürgensen, Bouchard, ont vu la température centrale s'élever sous l'influence de l'exercice physique. On peut donc admettre, étant donnée la place énorme qu'occupe le système musculaire dans l'organisme (60 pour 100 du poids du corps), que la chaleur produite par le muscle est une source importante de la chaleur animale.

En terminant, il est bon de remarquer que les échanges intra-organiques peuvent aussi produire du froid; la réduction de l'hémoglobine dans les tissus cause un refroidissement qui correspond à l'échauffement produit par l'oxydation dans les poumons.

De ce qui précède on peut conclure que, à tout changement dans la production de chaleur correspond un changement dans la nutrition: or, nous avons vu que les variations de la température extérieure entraînent des variations correspondantes dans la calorification; nécessairement la nutrition varie comme cette dernière. On peut en juger en évaluant certains éléments de la nutrition comme l'excrétion d'urée, ou de la respiration comme l'intensité de la ventilation pulmonaire. l'absorption

d'oxygène et l'exhalation d'acide carbonique dans un temps donné, et autres valeurs qui ont été utilisées par MM. A. Robin et Binet [1].

On s'accorde généralement (Senator excepté) à reconnaître que l'exhalation d'acide carbonique croît à mesure que la température extérieure s'abaisse (Smith, Pettenkofer et Voit, Page). Toutefois la progression n'est pas régulière, car, d'après Pettenkofer et Voit, l'exhalation d'acide carbonique aurait son minimum vers 14 degrés ; d'après Page, vers 25 degrés (pour le chien) ; Frédéricq admet qu'entre 14 degrés et 20 degrés la température extérieure n'influe pas sur la consommation d'oxygène ; ce sont là des faits encore mal expliqués [2]. Il faut d'ailleurs tenir compte dans les expériences de l'heure à laquelle elles ont lieu ; l'activité des échanges varie en effet avec les heures de la journée ; elle augmente, d'après Robin et Binet, de 8 heures du matin à 5 heures du soir et diminue de 5 heures du soir à 8 heures du matin, oscillant par conséquent, à peu près exactement comme la température quotidienne.

Winternitz et Gildemeister, Hanriot et Richet, Robin et Binet ont constaté, sous l'influence du bain froid, une augmentation de la ventilation pulmonaire et de l'acide carbonique excrété, augmentation qui persiste après cessation du bain, car la calorification doit continuer pour combattre la puissance des effets réfrigérants du bain [3]. Autant de faits qui

[1] Voici, d'après MM. A. Robin et M. Binet, quels sont les différents éléments d'évaluation du chimisme respiratoire : la *ventilation pulmonaire*, c'est-à-dire la quantité d'air expiré ; la proportion de CO^2 et de O^2 dans l'air expiré ; le *quotient respiratoire* $CO^2 : O^2$; le *coefficient d'oxydation* qui indique la proportion d'oxygène combiné avec le carbone dans CO^2 ; le *coefficient d'absorption* qui exprime la proportion d'oxygène utilisé par les tissus pour les différents actes de la nutrition dont le terme final n'est pas l'acide carbonique. Pour que ces données soient comparables, il faut adopter une unité de temps, l'heure pour quelques auteurs, ou minute (Robin et Binet) et rapporter tout à un kilogramme de poids du corps. L'unité est donc dans ce cas le *kilogramme-minute*. Voici un exemple de ces différentes valeurs : Un homme expire 280 centimètres cubes de CO^2 à la minute et il absorbe 350 centimètres cubes d'oxygène ; $\frac{280}{350} = 0,80$, *quotient respiratoire*.

Des 350 centimètres cubes d'oxygène, 280 ont agi comme facteur d'oxydation du carbone dans CO^2. Ce chiffre comparé avec le chiffre total donne également 0,80, *coefficient d'oxydation*.

Le reste d'oxygène, $350 - 280 = 70$ centimètres est employé à d'autres usages, il est absorbé. Son rapport avec l'oxygène total est $\frac{70}{350} = 0,20$ = *coefficient d'absorption*.

[2] Pettenkofer et Voit (*Zeitschr. für Biol.*, t. XIV, p. 57) donnent pour un homme de 71 kilogrammes les chiffres suivants :

Température ext.	CO^2 en 2 heures.	Az de l'urine.
4,4	210	4,25
9	192	4,20
14	155	3,81
16	158	4
23	164	3,40

Barral (*Annales de chimie et phys.*, 3e série, t. XXV) a constaté qu'un homme de 47 kilogrammes consomme en une heure :

à 0°,51	41gr,225 d'oxygène.
à 20°,8.	31gr,782 —

[3] Les lapins consomment environ 670 centimètres cubes d'oxygène par heure et par kilogramme à la température de + 15° ; en aspergeant un de ces animaux avec de l'eau froide,

montrent le rôle actif de la nutrition dans la lutte contre les perturbations thermiques extérieures.

Régulation périphérique et régulation centrale. — Toutes les fonctions que nous venons d'étudier sont intimement unies et réglées de façon à maintenir automatiquement l'organisme à une température moyenne dont les oscillations ne dépassent pas un degré en vingt-quatre heures.

« Notre corps est un thermostat, dit M. Bouchard, moins rigoureux, mais autrement sensible et compliqué que les thermostats réalisés par notre industrie. Comme chez eux, l'élévation de la température intérieure modère la combustion qui produit l'échauffement; comme chez eux, l'abaissement de la température intérieure active le foyer. Mais, chose que ne font pas nos thermostats, notre corps, quand il s'échauffe (s'il ne modère pas la source de chaleur), augmente la déperdition de calorique; et quand il se refroidit, il restreint cette déperdition, en même temps qu'il active la combustion. Bien plus, cette action modératrice sur la recette et la dépense de calorique, il l'exerce, non seulement quand il s'est échauffé ou refroidi, mais avant d'avoir subi la moindre déviation de sa température, alors qu'il en est seulement menacé, au moment où les changements de température extérieure tendent à échauffer ou refroidir l'organisme.

« La thermo-régulation est donc, en quelque sorte, à la fois préventive et curative.

« Les perturbations de température de l'air extérieur donnent à nos extrémités nerveuses cutanées des sensations qui provoquent inconsciemment des réflexes de défense. Parmi ces réflexes, les uns restreignent ou activent les actes chimiques intérieurs, producteurs de calorique, les autres mettent en jeu ou réfrènent les appareils déperditeurs.

« Le froid extérieur, même modéré, augmente la production d'acide carbonique et la formation d'urée; un froid un peu plus vif provoque le frisson avec trémulation musculaire; l'activité plus grande de la destruction de la matière dans les cellules et la contraction musculaire augmentent la thermogenèse. D'autre part, le froid extérieur provoque la contraction des vaisseaux cutanés qui empêche le sang de se refroidir à la peau; il supprime enfin l'évaporation cutanée, autre source de refroidissement.

« Voilà donc deux ordres de réflexes qui augmentent la thermogenèse et diminuent la déperdition.

« Qu'arrive-t-il au contraire si l'air extérieur devient plus chaud (tout en restant au-dessous de la température du corps)? Les vaisseaux superficiels se dilatent, la respiration et la circulation s'accélèrent, la sudation s'établit, le sang vient ainsi plus largement se refroidir au contact de l'air

après avoir rasé une partie des poils, on exagère assez longtemps les phénomènes chimiques de la respiration; la consommation d'oxygène monte à 1000 centimètres cubes par heure.

extérieur, mais surtout il perd du calorique par l'évaporation pulmonaire et cutanée et cette perte suffit à empêcher l'échauffement du corps. Ces réflexes, toutefois, deviennent insuffisants, si l'air extérieur est beaucoup plus chaud que le corps et humide. Alors en effet l'évaporation ne se produit plus; bien au contraire, la dilatation vasculaire, l'activité respiratoire et circulatoire ne peuvent qu'accélérer l'échauffement du sang. La lutte contre la chaleur est devenue paradoxale.

« *Les réflexes nous protègent donc infiniment mieux contre le froid extérieur que contre le chaud extérieur.* »

Ce sont bien les mêmes fonctions qui nous protègent contre le froid intérieur et le chaud intérieur, mais le mécanisme de régulation n'est pas le même, car c'est alors le système nerveux central qui intervient directement.

C'est lui qui agit pour lutter contre les températures de la fièvre.

Contre la sensation de froid du début de la fièvre, l'organisme réagit aussi par la contraction des vaisseaux cutanés et le tremblement qui sont les éléments du frisson; mais comme l'a montré Ch. Richet, il s'agit là d'une action centrale, que nous étudierons plus loin.

La chaleur intérieure aussi met en jeu les appareils par où se fait la déperdition du calorique; le cœur et la respiration s'accélèrent; la sudation aussi apparaît; mais elle n'a pas besoin de réflexe comme nous l'avons vu plus haut.

Les variations de température intérieure ou des centres nerveux nous défendent plus vite contre le chaud intérieur que contre le froid intérieur. Ainsi il faut un abaissement de température centrale de 5 degrés (Ch. Richet) pour provoquer le frisson réchauffant, tandis qu'il suffit d'une élévation de 0°,4 (Bouchard) pour amener la sudation réfrigérante.

Mais si cela est vrai quand il s'agit de lutter contre une source de chaleur physiologique, il n'en est plus de même pour certaines chaleurs fébriles; là, en effet, interviennent des poisons qui empêchent ou retardent la sudation et qui perturbent l'appareil régulateur.

De cette comparaison entre les deux systèmes de régulation thermique résultent les conclusions suivantes :

Le système nerveux périphérique se charge surtout de *maintenir* la température constante; le système central a surtout pour fonction de *ramener* le corps à la température constante quand elle a été modifiée dans un sens ou dans l'autre.

Le système périphérique est outillé surtout pour empêcher le corps de se refroidir; le système central agit dans les deux sens.

Le système périphérique agit immédiatement après la première menace; le système central agit seulement quand la menace est déjà réalisée.

[L. GUINON.]

ÉTUDE DE LA FIÈVRE

Oscillations fébriles. — Régulation. — L'élévation de la température constitue l'élément le plus frappant et le plus constant de la fièvre; on connaît ses limites ordinaires; en dehors d'elles, on peut observer des températures excessives de 42, 43 degrés; Currie, Simon et Quincke ont vu 44 degrés, Wunderlich 44°,7. On a signalé des hyperthermies de 45 et 46 degrés observées en Sicile au cours d'accès palustres (Ch. Richet). Diez Obelar a vu et vérifié avec quatre thermomètres différents une température de 46 degrés chez une femme atteinte de septicémie.

Mais quel que soit le degré qu'elle atteint, la température subit des oscillations: dans la plupart des cas, elle monte le soir et baisse dans la nuit; elle commence à se relever vers le matin, puis atteint de nouveau son maximum le soir; ses oscillations sont comparables à celles de la température normale, ce qui a fait dire à Liebermeister que dans la fièvre, l'appareil de calorification est réglé pour une température plus élevée que la normale, formule plus séduisante que justifiée (Bouchard), car les oscillations sont loin d'avoir la régularité de la normale: elles varient considérablement avec la période de la maladie, surtout à l'approche de la convalescence, dans la fièvre typhoïde, par exemple; elles atteignent alors une amplitude considérable chez les sujets débiles dont le système nerveux et le pouvoir frénateur sont affaiblis par une longue maladie.

On sait quelles poussées fébriles provoquent souvent chez les convalescents une visite, une émotion, une simple conversation, une indigestion; c'est qu'en effet le centre frénateur qui suffit dans l'état normal à modérer la température résultant de ces actes, n'intervient plus assez fortement, et la régulation en est troublée. On observe les mêmes faits dans la pleurésie et chez les phtisiques. Aussi le repos est-il d'une utilité absolue chez le malade et le convalescent.

La régulation se fait dans la fièvre par les mêmes moyens que pour la température normale (page 17 et suiv.), mais ceux-ci sont surtout aptes à lutter contre les variations périphériques et ils sont, comme nous venons de le voir, beaucoup plus efficaces pour *maintenir* la température à la normale, que pour la *ramener* à la normale, quand elle en a été violemment déviée. Dans la fièvre, ils agissent parfois mal à propos: le frisson par exemple, en provoquant un spasme cutané, a pour effet d'échauffer le centre, à un moment où celui-ci est déjà en pleine hyperthermie.

Physiologie pathologique. — Quelle que soit la cause de la fièvre, dès qu'elle apparaît, il se passe toujours un certain nombre d'actes qui sont les suivants :

En premier lieu, une augmentation dans l'activité de la nutrition ou au moins d'une de ses phases, et dès ce moment la production de chaleur augmente; les tissus qui produisent cette chaleur élèvent la température du sang qui y passe; celui-ci arrive donc plus chaud dans le cœur droit, puis dans le poumon; là, il perd une certaine quantité de calorique, perte en partie compensée, comme nous l'avons vu, par l'oxydation de l'hémoglobine; puis du cœur gauche, il se répand dans l'organisme, échauffant les parties qui n'ont pas contribué à augmenter le calorique et aussi les tissus malades eux-mêmes, en sorte que ceux-ci perdant moins de chaleur, en produisent davantage; alors l'hyperthermie apparaît (Bouchard).

L'hyperthermie. — *Effets physiologiques de l'hyperthermie; hyperthermie expérimentale.* — L'hyperthermie est l'élément le plus important de la fièvre; il commande la plupart des symptômes fébriles; nous devons maintenant étudier ce qui lui appartient. Pour y arriver, il importe de dégager l'hyperthermie de tout élément infectieux, ce qu'on peut obtenir par l'échauffement artificiel. Fordyce et Blagden (1775), puis Delaroche et Berger, Magendie, Cl. Bernard, Obernier, ont réalisé cela en plongeant l'homme ou les animaux dans un air sec à température élevée; Weickart, Lemonnier en utilisant le bain d'eau chaude, et Bartels le bain de vapeur.

Tous ces procédés échauffent directement le corps, ils agissent, par leur violence même, sur les nerfs périphériques et par conséquent sur le centre. Il vaut mieux, pour éviter toute participation du système nerveux, élever la température en empêchant ou diminuant la déperdition calorique, ce qu'on obtient, comme l'a fait M. Bouchard, en plongeant un animal dans un bain à une température un peu inférieure à la température rectale, et en empêchant la réfrigération pulmonaire, ce qu'on obtient en faisant respirer l'animal dans un air saturé de vapeur d'eau.

L'échauffement s'obtient ainsi avec une très grande rapidité. Toutefois, chez le chien par exemple, la température se maintient assez longtemps entre 40 et 41 degrés; puis, ce niveau franchi, la résistance semble cesser et le thermomètre atteint rapidement 45 degrés; mais déjà ont apparu les accidents.

Ces accidents avaient été déjà signalés au XVIe siècle, quand on soumettait les syphilitiques aux fumigations de cinabre; ils ont été étudiés par Cl. Bernard, Magendie, Vallin, P. Bert, Ch. Richet, Rosenthal, Vincent, Ballière. Le patient éprouve de l'angoisse, de l'oppression, un malaise qui va jusqu'à l'agitation, à la jactitation, un besoin de s'élancer dehors; puis viennent la faiblesse, l'accablement profond, une rougeur et une congestion vives de la peau. A ce moment, la sudation apparaît, mais son action réfrigérante ne suffit plus; le cœur s'agite, le pouls devient incomptable, la respiration est très fréquente; alors apparaissent la céphalée, de violents éblouissements, l'obnubilation de la vue, l'obtusion du senso-

rium, enfin la défaillance; la mort ne tarde pas à arriver : la polypnée se ralentit et des convulsions précèdent l'arrêt du cœur et de la respiration.

Valeur pronostique de l'hyperthermie. — A ce moment, la température a dépassé de 5 à 6 degrés la normale, 44 à 45 degrés pour les mammifères, 48 à 50 degrés pour les oiseaux (Cl. Bernard, Vallin, Rosenthal). Toutefois, d'après Richet et Rallière, certains animaux, comme le chien, peuvent survivre à une température de 45°, si on arrête l'ascension thermique et si on refroidit artificiellement l'animal.

L'homme supporte mal ces hautes températures quand elles sont d'origine infectieuse : Liebermeister a observé la mort dans la fièvre typhoïde :

9 fois, 6 pour 100 avec une température inférieure à 40 degrés.

29 fois, 6 pour 100 avec une température supérieure à 40 degrés.

A 42°,5, même pendant une courte période, la survie est impossible (Bærensprung, Wunderlich); à 42 degrés, elle est très rare et seulement si l'élévation a été éphémère (fièvre intermittente ou rémittente). Nous avons vu plus haut que des températures plus élevées sont compatibles avec la vie quand elles ne se prolongent pas.

L'homme résiste mieux aux hyperthermies non infectieuses comme celle du coup de chaleur; on a vu la guérison après 41°,66 (Smith), 42°,6 (Ransom), 43°,6 (Atzenbach). Sans vouloir tout ramener à l'hyperthermie, on peut donc dire que dans les maladies, elle constitue par elle-même un danger, et Galien, Sydenham, Bœrhave jugeaient bien en attribuant la malignité, la perniciosité à la température excessive du corps.

Quand les animaux surchauffés reviennent à la santé, ils présentent souvent une hémorragie intestinale légère, une parésie passagère avec anesthésie des membres postérieurs. Dans les heures ou les jours suivants, la température reste basse ou même au-dessous de la normale, soit à cause de la paralysie persistante des vaisseaux cutanés qui occasionne une déperdition considérable de calorique, soit par cet effort de compensation dont nous avons déjà parlé. Parfois l'animal reste hypothermique et meurt avec une température de 25 degrés (Magendie, Rallière)

Lésions anatomiques de l'hyperthermie simple. — A l'autopsie des animaux soumis à l'hyperthermie simple, le sang est noir: Cl. Bernard attribuait ce fait à la suractivité des fonctions vitales qui exigent la consommation de tout l'oxygène dont dispose le sang; tous les viscères sont congestionnés : l'intestin, le poumon et la plèvre, l'endocarde, le péricarde présentent des ecchymoses multiples.

Le système musculaire entre rapidement en rigidité cadavérique : c'est cette coagulation de la fibrine qui produit l'arrêt du cœur (Cl. Bernard). Si l'animal succombe en hyperthermie, le cœur est contracté et vide : s'il meurt dans l'hypothermie consécutive, le cœur est rempli de caillots (Vallin, Rallière). D'après Cyon, Vincent, la rigidité du cœur n'est pas absolument la règle, et il ne s'agirait là que d'une rigidité cadavérique précoce. On a attribué la mort, jusqu'à Magendie, à l'évaporation et à

l'épaississement des humeurs; puis on a invoqué la coagulation myocardique (Cl. Bernard), l'arrêt du cœur sous l'influence d'un trouble de l'innervation, l'intoxication par les produits que l'on trouve dans le sang, les viscères et les centres nerveux, et qui résultent de l'arrêt des sécrétions (Vincent).

Liebermeister, Litten, Zenker, Hoffmann ont considéré la dégénérescence vitreuse ou circuse des muscles, la dégénérescence graisseuse des parenchymes comme un effet de l'hyperthermie. En fait, on sait que la fibrine se coagule à 44°-45° et commence à s'altérer à 42°-43° (Kühne, Hermann). M. Bouchard a produit la dégénérescence graisseuse chez les chiens surchauffés par le bain de vapeur. Ivaschkevitch, Nasaroff et plus récemment Werhowsky ont obtenu des résultats analogues. Mais on peut objecter à ces expériences, que les températures expérimentales sont très supérieures à celles de la maladie (car on a atteint dans quelques-unes jusqu'à 44 degrés) ou bien qu'elles ont été trop prolongées (jusqu'à 10 jours, dans les expériences de Werhowsky). Si l'hyperthermie contribue à réaliser ces lésions, c'est à un moindre degré que l'intoxication, car on les a surtout signalées dans la fièvre typhoïde et le typhus qui ne sont pas des maladies très hyperpyrétiques.

Goldscheider et Flatau ont obtenu de profondes lésions du système nerveux par l'hyperthermie expérimentale; Marinesco a reproduit et modifié ces expériences, mais il n'a obtenu de lésions cellulaires qu'avec des températures énormes (45-47°). Il est facile de comprendre que ces faits n'ont rien de commun avec la pathologie, et d'ailleurs Marinesco n'a retrouvé que deux fois sur sept des lésions analogues chez des individus qui avaient présenté une fièvre très élevée.

Le coup de chaleur qu'on observe chez les soldats en marche, chez les animaux en plein soleil, paraît consister surtout dans une hyperthermie provoquée par l'exposition prolongée au soleil ou à une forte chaleur, combinée à une fatigue musculaire excessive; encore ce dernier élément est-il contingent, quand le coup de chaleur survient chez des hommes au repos.

Les lésions sont celles de l'hyperthermie expérimentale; toutefois, la symptomatologie n'est pas toujours la même (Colin, Kelsch) et la pathogénie en est trop discutée (Laveran et Regnard, Vallin et Kelsch) pour qu'on puisse en tirer quelque déduction utile à l'étude de l'hyperthermie[1].

[1] MM. Laveran et Regnard (*Acad. de méd.*, 27 novembre 1894) provoquent le coup de chaleur en faisant respirer des animaux en mouvement dans une atmosphère de 50° à 60°. M Vallin (*Acad. de méd.*, 18 décembre 1894), en immobilisant les chiens au soleil par une température de 25° à 28° à l'ombre; les animaux sont haletants, présentent des convulsions cloniques puis toniques et meurent dans le coma avec une température rectale de 45° à 46°. Le cœur est contracté, vide et inexcitable aux agents physiques et électriques.

Laveran et Regnard, au contraire, trouvent le cœur non contracté; la mort résulterait non de la coagulation de la myosine, ni de l'asphyxie, ni de l'auto-intoxication, mais de l'action excitante puis paralysante de la chaleur sur le système nerveux.

Pour M. Colin (*Acad. de méd.*, 15 janvier 1895), le véritable coup de chaleur exige le mouvement et une température extérieure élevée, car le travail musculaire joue un grand rôle;

La nutrition dans l'hyperthermie. — L'accélération du pouls et de la respiration, la dilatation vasculaire périphérique, la sudation sont les mêmes dans la fièvre que dans l'hyperthermie simple, puisqu'elles résultent directement de l'élévation de la température et sont destinées à la combattre. Mais les troubles nutritifs que produit aussi l'élévation de la température diffèrent de ceux de la maladie fébrile.

Tous les auteurs ont vu augmenter la consommation d'oxygène avec l'élévation de la température.

P. Regnard, évaluant les échanges nutritifs du muscle en espace clos, constate une augmentation de leur activité à la température de 30 à 35 degrés, puis une diminution de 35 à 40 degrés, enfin leur suppression à 42 degrés; le fait n'est plus vrai quand il s'agit de l'organisme entier, car la consommation d'oxygène augmente bien au delà de ces limites; l'excrétion d'acide carbonique augmente aussi, mais moins rapidement. Il n'en est pas de même dans la fièvre, où la consommation d'oxygène est moins grande que la production d'acide carbonique (Bouchard). L'excrétion d'urée augmente dans l'hyperthermie (Bartels, Naunyn, Schleich), conséquence de la suractivité que produit l'augmentation de l'apport d'oxygène, la matière brûle mieux et va jusqu'au terme ultime de l'oxydation.

Dans l'*hyperthermie simple, le premier acte est donc l'oxydation.* Nous allons voir qu'il n'en est pas de même dans la fièvre.

La nutrition dans la fièvre. — *Les urines.* — C'est qu'en effet, dans la fièvre, *le premier acte consiste dans la destruction de la matière et les fermentations intracellulaires; l'oxydation vient ensuite* (Bouchard).

Philippe de Walter (1852) disait que *toute fièvre est destructive*, et Baerensprung, en signalant l'activité respiratoire du fébricitant, l'augmentation de l'urée, de l'acide urique et de l'acide carbonique éliminés, attribuait la fièvre à cette destruction exagérée.

Nos notions sur ce point se basent surtout sur l'examen des urines. Nous ne nous arrêterons pas sur leurs caractères extérieurs bien connus, la diminution de quantité, l'augmentation de densité (1040 au lieu de 1019), la coloration plus forte qui résulte de la destruction exagérée des globules (Wachsmuth) et de l'oligurie elle-même. Les recherches chimiques ont porté surtout sur les proportions de l'urée; mais, soit que les procédés d'analyse n'aient pas été comparables, soit que les chiffres normaux aient été mal déterminés et qu'on n'ait tenu compte ni des variations individuelles, ni des conditions alimentaires, ni de la perte

le coup de chaleur est un état complexe qui présente probablement des degrés multiples et des formes diverses suivant les fonctions qui sont le plus atteintes et suivant le siège des congestions. M. Kelsch (*Acad. de méd.*, 19 février 1895) ne voit dans le coup de chaleur que les effets variables d'un travail musculaire exagéré chez des sujets porteurs d'une tare physique ou physiologique quelconque.

possible d'urée par d'autres voies, ni de la quantité d'urine, soit enfin que le facteur hépatique ait été négligé, ces recherches ont donné lieu à des conclusions tout à fait opposées.

Après les recherches de Becquerel (1841), de Lehmann (1852), qui trouvèrent l'urée diminuée chez le fébricitant, les recherches se précisèrent; on tint compte de la quantité d'urine des vingt-quatre heures et du poids du sujet; mais les résultats restèrent discordants malgré les travaux d'Alfred Vogel (1854), Traube et Jochmann, Wachsmuth, Moos (1855), Julius Vogel (1856), Redenbacher (1858), de Metzger (1858). Ils devinrent conciliables le jour où l'on tint compte de l'alimentation.

Le fébricitant est en effet le plus souvent à la diète relative ou absolue; en déterminant le chiffre d'urée fourni par 1 kilogramme d'homme normal à la diète, on reconnaît que le fébricitant élimine plus d'urée que l'individu sain dans les mêmes conditions d'alimentation, c'est-à-dire une fois et demie la normale (Unruh, Schultzen, Naunyn, Leyden, Hirtz, Weber). Mais contrairement aux affirmations de Moos, Huppert, il n'y a aucun rapport entre l'élimination de l'urée et la température; depuis les recherches de Unruh, Brouardel, A. Robin, nous savons que cette proportion varie non seulement avec chaque maladie, mais avec la forme et la gravité de chaque fièvre.

M. Bouchard expérimentant sur des lapins de même âge et de même race, nourris uniquement avec du lait, compare l'élimination de l'urée, des chlorures et du phosphore chez l'animal sain et chez l'animal rendu fébrile, soit par l'inoculation du microbe pyocyanique, soit par l'injection de culture filtrée.

Voici les résultats de ces différentes expériences :

	LAPIN NORMAL.	INJECTION DE TOXINE PYOCYANIQUE 7 CENTIMÈTRES CUBES PAR KILOGRAMME.	INJECTION DE TOXINE PYOCYANIQUE 15 CENTIMÈTRES CUBES PAR KILOGRAMME.	INOCULATION AVEC LE VIRUS LUI-MÊME.
Volume des urines par kilogramme	160cc,8	45,1	23,5	22
Urée par kilogramme. . .	1gr,179	1,609	0,635	0,631
Chlore par kilogramme . .	0gr,186	0,115	0,045	0,070
Phosphore par kilogramme.	0gr,054	0,192	0,058	0,041

Si l'on examine l'expérience relatée dans la seconde colonne, on voit qu'il y a augmentation de l'urée et de l'acide phosphorique, c'est-à-dire augmentation de la désassimilation.

Les chlorures sont diminués parallèlement à la quantité des urines, parce que l'animal mange moins et boit moins. Les résultats sont différents dans les deux dernières expériences, mais la température est moins élevée, l'état de l'animal est beaucoup plus grave; ce qui domine alors, ce n'est plus la fièvre, c'est l'intoxication ou l'infection, et cependant

l'urée, bien que diminuée, baisse proportionnellement moins que la quantité d'aliments.

Outre l'urée, il faut tenir compte, dans l'étude de l'azoturie fébrile, de l'*élimination des matières extractives* sur lesquelles Schottin, Appler ont appelé l'attention. Chalvet a montré que le plus souvent elles sont *considérablement augmentées*, surtout relativement à l'urée. Charvot crut même que la somme des matières extractives est proportionnelle à l'élévation de température. Cela n'est pas exact, mais on peut admettre que cette augmentation est la règle et qu'elle est proportionnellement plus considérable que pour l'urée.

En effet, tandis que l'urée passe de 0,35 par kilogramme à 0,40, 0,55 ou 0,66, les matières extractives passent de 0,125 à 1 gramme, c'est-à-dire 8 fois plus.

L'augmentation de densité de l'urine ne suffit pas à compenser l'oligurie ; en effet, l'urée est 100 fois plus abondante dans le sang que dans l'urine à un même moment; pendant la fièvre, la quantité absolue de l'urée du sang double, alors qu'elle n'augmente pas dans l'urine; cela a peu d'inconvénients, l'urée étant peu toxique ; mais les matières extractives qui s'éliminent moins facilement que l'urée sont, dans le sang comme dans l'urine, 8 fois plus abondantes, ce qui a plus d'inconvénients (Bouchard).

Gübler, se basant sur les rapports entre l'urée et les matières extractives, divisait les fièvres en *normales* (inflammatoires, franches) et *anormales* (malignes, perverses). Dans les premières, les combustions sont en rapport avec la chaleur, les produits de combustion sont ceux de l'état physiologique, mais en plus grande proportion; dans les secondes, les actes nutritifs sont pervertis, l'urée est diminuée, les matières extractives sont en grande abondance, l'urine contient de l'albumine.

M. A. Robin a développé cette idée pour la fièvre typhoïde; dans les formes moyennes et bénignes, le coefficient d'oxydation reste normal ou tend à augmenter et l'urée augmente; dans les formes graves avec état typhoïde accentué, l'urée diminue, l'élimination extractive ne suffit pas à compenser leur accumulation dans le sang où, de 4 à 4,5 pour 100, elles passent à 7,51 (Hœpffner) et 9 pour 100 (A. Robin). C'est cette rétention des déchets insuffisamment oxydés qui expliquerait l'état typhoïde [1].

De tout cela on peut conclure que : *L'oxydation se fait donc moins bien dans la fièvre que dans l'état normal et que dans l'hyperthermie.*

L'acide urique n'obéit pas à une règle fixe; il augmente cependant quand la fonction respiratoire est troublée (pneumonie, pleurésie).

[1] Ces faits sont contestés par M. Oriou (*Rev. de méd.*, novembre et décembre 1893, janvier 1894); d'après lui, les oxydations augmentent avec la température, même quand il y a état typhoïde, et parfois même l'état typhoïde coïncide avec une élimination abondante des produits comburés.

Les matières minérales constitutives des cellules augmentent dans l'urine; telle la potasse qui double ou triple; la soude, au contraire, qui domine dans les humeurs et particulièrement dans le sérum, tombe très bas, parfois au huitième de l'état normal; le rapport de la soude et de la potasse est interverti.

Enfin, l'urine fébrile est plus chargée en produits toxiques (Bouchard, Roque et Weill) et en matières colorantes; sans parler de l'albumine sur laquelle nous reviendrons plus loin, la proportion des matériaux solides est égale ou supérieure à celle de l'homme sain, normal.

La désassimilation est donc considérable dans la fièvre, et ce n'est pas l'hyperthermie qui en est la vraie cause; la preuve en est dans l'exagération de la perte d'urée qui se produit avant l'élévation de la température dans les heures qui précèdent l'accès de fièvre intermittente (Jaccoud) et aussi dans la période latente de la fièvre typhoïde (Oriou).

La respiration dans la fièvre; chimisme respiratoire. — L'accord n'est pas absolu sur ce point; tandis que Regnard, Liebermeister, Leyden, Colasanti ont vu les combustions respiratoires augmenter pendant la fièvre (l'exhalaison de CO^2 augmentant dans la proportion de 1,5 à 1), Doyère, d'Hervier et Saint-Lager, Wertheimer ont conclu à une diminution des échanges respiratoires.

Voici quelques expériences : Liebermeister, évaluant la quantité d'acide carbonique éliminé dans la fièvre intermittente, constate qu'elle n'est pas proportionnelle à la température (19 grammes à 40 degrés et $31^{gr},07$ à 39 degrés), mais qu'elle est en étroite relation avec la rapidité d'élévation du thermomètre. Sur un homme de quarante et un ans pesant $54^{kg},5$, atteint de fièvre intermittente quotidienne, il obtient les résultats suivants :

PÉRIODE DE LA FIÈVRE.	TEMPÉRATURE A LA FIN DE LA PÉRIODE.	AUGMENTATION DE TEMPÉRATURE PENDANT LA PÉRIODE.	CO^2 EXHALÉ EN GRAMMES.	VENTILATION EN LITRES.
1re demi-heure	37	0,05	13	984,7
2e —	37,1	0,1	13,77	985,6
3e —	37,75	0,65	20,59	986,6
4e —	39,4	1,65	31,07	977,9
5e —	39,9	0,5	18,09	970,6
6e — . . .	40,2	0,3	19,42	970,7

Expérimentalement, chez l'animal la question paraît simple, si on s'en rapporte aux recherches de Charrin et Le Noir, de Kaufmann. Chez un cobaye inoculé par les produits pyocyaniques solubles, Charrin et Le Noir ont vu l'acide carbonique éliminé passer de $1^{gr},50$ par heure et par kilogrammes à $2^{gr},193$ (22 heures après) et $2^{gr},173$ (48 heures après). D'après Kaufmann, chez l'animal fébricitant, en état d'abstinence, les phénomènes

chimiques intra-organiques sont simplement exagérés, mais non modifiés dans leur nature ; le quotient respiratoire conserve à peu près sa valeur normale et la chaleur produite en excès est sensiblement proportionnelle à l'excès de l'oxygène absorbé ; la totalité de la chaleur produite peut être rapportée à un simple processus d'oxydation, faisant passer l'albumine et la graisse à l'état de sucre et le sucre à l'état d'acide carbonique et d'eau.

En clinique, les faits sont plus complexes. MM. A. Robin et Binet ont obtenu des résultats sensiblement différents qui seraient superposables à ceux qu'avait obtenus précédemment M. Robin par l'étude des éliminations urinaires et des oxydations azotées. Mais ces recherches ont été faites surtout dans la fièvre typhoïde, maladie dans laquelle les phénomènes toxiques et les troubles de l'hématose peuvent modifier profondément les résultats. Cela est si vrai que les résultats ne sont valables que pour telle ou telle forme, pour telle ou telle période de la maladie et que la diminution des oxydations que M. Robin considère comme le type nutritif le plus fréquent dans la fièvre est, de l'aveu des auteurs, remplacée par l'augmentation des échanges dans la tuberculose aiguë, maladie cependant très fébrile.

Voici, au surplus, le résumé des observations de MM. Robin et Binet.

1° Dans la fièvre typhoïde commune, pendant la période d'état, les proportions centésimales de l'O^2 consommé et de CO^2 produit sont un peu au-dessous de la normale. Le quotient respiratoire varie peu, mais l'oxygène absorbé par les tissus croît sensiblement [1].

Quand vient la convalescence, l'O^2 consommé est utilisé presque tout entier pour la formation de CO^2 ; le CO^2, ainsi que le quotient respiratoire, se relève, tandis que s'abaisse l'oxygène absorbé par les tissus.

2° Dans la forme grave, suivie de guérison, les proportions centésimales de CO^2 et O^2 sont plus faibles que dans la forme bénigne ; au contraire, l'absorption de l'oxygène par les tissus augmente. Le quotient respiratoire est abaissé. Au moment de la convalescence, les échanges se règlent et s'exagèrent, l'oxygène et l'acide carbonique augmentent notablement. La plus grande partie de l'oxygène sert à faire de l'acide carbonique et la quantité absorbée par les tissus diminue. Ce relèvement des échanges respiratoires s'exagère même au point de passer la normale ; l'organisme met alors en travail toute son activité oxydante pour brûler et solubiliser les déchets qui encombrent les tissus.

3° Dans la fièvre typhoïde terminée par la mort, il faut considérer deux périodes : celle dans laquelle l'organisme lutte encore avec quelques avantages et celle où l'organisme est en déroute. La première période elle-même comprend deux phases, l'une correspondant à la pleine activité de la lutte, l'autre dans laquelle l'organisme présente des signes de défaillance.

(1) Voy. la note p. 29.

a. Dans la première phase de la période de lutte en pleine activité, la ventilation s'accroît, CO^2 et O^2 croissent aussi bien dans leurs proportions centésimales que par rapport au kilogramme-minute [1]. L'activité chimique augmente donc, comme l'activité mécanique.

b. Dans la deuxième phase, quand apparaissent les premiers signes de défaillance, « la proportion centésimale de CO^2 et de O^2 faiblit, l'absorption totale de l'O^2 est moins considérable; seule, la ventilation et une production totale plus grande de CO^2 signalent les derniers actes de la résistance organique. Le quotient respiratoire s'élève bien, ce qui semblerait correspondre à des oxydations plus actives, mais en réalité il ne monte que parce que l'absorption de l'O^2 a faibli et c'est cet affaiblissement comparé à l'augmentation de la ventilation et de CO^2 qui caractérise bien ce dernier effort d'une activité déjà vaincue ».

c. A la période de défaite, les échanges tombent à des chiffres très inférieurs, « le chimisme n'indique plus aucune trace de lutte, puisque la ventilation elle-même a faibli ».

Donc « l'activité des échanges respiratoires est en raison inverse de la gravité de la maladie; plus la fièvre typhoïde est grave, moins les échanges sont élevés ».

Nous avons tenu à donner tout au long ces conclusions des différents chapitres du mémoire de MM. Robin et Binet parce qu'elles montrent bien qu'en pareille matière il ne faut pas généraliser, et tout en affirmant que les oxydations sont abaissées dans les maladies infectieuses à forme typhoïde, les auteurs disent bien que, « dans les cas qui guérissent, les échanges respiratoires s'élèvent dans tous leurs éléments » et que « les oxydations sont accrues »; ils ajoutent ailleurs que « dans la tuberculose aiguë, le syndrome des échanges respiratoires est, au contraire, toujours de beaucoup supérieur à la normale ». Enfin, cherchant s'il y a rapport entre les échanges respiratoires et la température, ils disent que, dans la fièvre typhoïde, à des températures élevées correspondent des oxydations respiratoires abaissées; mais ils reconnaissent qu'il y a des exceptions, puisque « les échanges respiratoires sont moindres avec les températures moyennes qu'avec les plus élevées ». Que conclure de tout cela, sinon que la nutrition dans la fièvre n'a pas de rapports fixes avec la température et que la nature, la virulence du poison, la résistance du sujet modifient profondément l'activité et la forme des échanges?

Perte de poids dans la fièvre. — Le fébricitant éliminant plus et étant peu nourri, doit nécessairement maigrir. Toutefois la perte de poids varie avec la cause de la fièvre, avec le traitement, avec la diététique; il suffit de donner des boissons abondantes à un fébricitant pour diminuer son amaigrissement.

Si, dans certaines maladies, la perte de poids augmente uniformément

[1] Voy. la note p. 29.

[L. GUINON.]

jusqu'à la convalescence (Layton, Santarel), il en est d'autres, comme la fièvre typhoïde, où elle est à peine appréciable pendant la maladie, mais se manifeste rapidement au moment de la convalescence; elle coïncide alors avec une polyurie qui entraîne les matériaux solides en abondance. La septicémie produit un amaigrissement rapide; le pneumonique, d'après Wachsmuth, perdrait jusqu'à 16 pour 100 de son poids par vingt-quatre heures, plus que dans l'abstinence complète qui produit un amaigrissement de 12,7 pour 1000 (Pettenkofer et Voit).

Modifications des tissus et des organes. — *Sang.* — Il est en général plus fluide et se coagule mal et plus lentement, il prend parfois une teinte noire, asphyxique, et présente, au maximum de ces altérations, l'aspect décrit sous le nom de sang *dissous*.

L'albumine est diminuée (Andral et Gavarret, Huppert); la fibrine subirait, au contraire, une augmentation dans les maladies à phlegmasie. Par des procédés d'examen spéciaux, on sait que M. Hayem est arrivé à reconnaître à la fibrine des propriétés de coagulation spéciales dans certaines maladies comme la pneumonie, le rhumatisme articulaire aigu, la goutte aiguë, les pleurésies aiguës, les phlegmons. On constate en effet en pareil cas avec le microscope, un retard de la coagulation, une augmentation de la fibrine dont les fibrilles réticulaires sont plus nombreuses et plus épaisses; altérations qui coïncident toujours avec une leucocytose abondante, et que M. Hayem désigne sous le nom de *sang phlegmasique* [1].

Ce type se retrouve *atténué* dans les bronchites, la pneumonie tuberculeuse, la grippe, l'embarras gastrique, la méningite tuberculeuse, l'érysipèle, la diphtérie. Certaines maladies ne présentent pas cette modification; telles sont la fièvre typhoïde, la fièvre intermittente, la tuberculose aiguë, la chlorose fébrile, la pneumonie typhoïde (Gilbert). Lorsque dans le cours d'une de ces maladies, on voit le sang prendre le type phlegmasique, il y a lieu de songer à l'intercurrence d'une complication.

Le sang, d'après Bartels, Leyden, Botkine, contiendrait plus d'eau, contrairement aux affirmations de Magendie, Cl. Bernard, parce qu'il y a diminution de la déperdition intestinale (la fièvre typhoïde exceptée) et urinaire. Le fébricitant qui continue à boire, accumule de l'eau dans son sang, malgré l'élimination excessive de la peau et du poumon, jusqu'au jour où la polyurie survenant produit une déperdition aqueuse considérable (Botkine).

Cette interprétation n'est pas inattaquable, car la polyurie de la convalescence n'est pas purement aqueuse, mais entraîne une proportion considérable d'éléments solides.

L'urée augmente et peut atteindre 0,272 pour 1000 au lieu de 0,16 à

[1] MM. Gilbert et Fournier considèrent l'augmentation de la fibrine du sang comme un moyen de défense de l'organisme contre l'infection, au même titre que la leucocytose. L'abondance de fibrine est un signe de réaction favorable et présage la guérison.

0.18 (Picard); quand elle paraît diminuée, il y a augmentation des matériaux extractifs (Chalvet), ce qui serait dû à la diurèse plus rapide de l'urée (Mathieu et Maljean, Brouardel, Légerot, Quinquand).

La capacité respiratoire du sang est diminuée; ce fait se produit dans la fièvre expérimentale, très peu de temps après l'introduction de l'agent pathogène, alors que la température ne s'élève pas encore (Mathieu et Maljean). Il n'y en a pas moins accroissement des combustions, grâce à l'accélération des mouvements respiratoires et circulatoires. Dans la variole, la scarlatine, la proportion d'acide carbonique dans le sang diminue, tandis que la proportion d'oxygène reste à peu près sans modifications.

Les globules rouges, d'une façon générale, diminuent pendant la fièvre; ils augmentent après la défervescence, mais sont alors plus pauvres en hémoglobine; les hématoblastes, considérablement diminués dans les fièvres de longue durée, subissent au moment de la convalescence, un accroissement que M. Hayem a nommé *poussée hématoblastique* ou crise hématique. Au contraire, beaucoup de fièvres s'accompagnent d'une leucocytose abondante qui est plus en rapport avec la nature de l'agent pathogène et sa virulence qu'avec l'intensité de la fièvre (Tschitschowitch, Billings, Gabritchewsky).

Les *muscles* et la *graisse* fournissent la plus grande quantité de matériaux à la destruction fébrile: le muscle à l'élimination rénale, la graisse à l'élimination pulmonaire; ces deux tissus perdent de leur poids. Les muscles perdent leur glycogène et subissent diverses dégénérescences dont la transformation granulo-graisseuse paraît seule appartenir à l'hyperthermie. La coagulation de la myosine observée expérimentalement par Kühne, Cyon, Eckhard, Vallin, exige une température plus élevée que l'hyperthermie fébrile ordinaire.

On ne saurait, malgré les expériences de Iaschkewitsch et Wikham Legg, accepter l'opinion de Liebermeister qui attribuait toutes les *lésions viscérales* à l'élévation de la température.

Les *reins* sont congestionnés, présentent un piqueté hémorragique, l'état trouble des cellules, la dégénérescence granulo-graisseuse, etc.: ils laissent filtrer l'albumine. Ces altérations ne paraissent pas entraîner de grands troubles fonctionnels : l'oligurie est, en effet, plutôt d'origine nerveuse et vasculaire, car, si l'on change les conditions de la circulation, si on abaisse la température par les bains, on voit rapidement reparaître l'élimination normale.

Le *foie* perd son glycogène (Hirsch, Bernard); il subit la dégénérescence granulo-graisseuse par hyperthermie, d'autres dégénérescences par action toxique. Il en résulte des troubles fonctionnels nombreux; les matériaux de désassimilation n'atteignent plus le perfectionnement nécessaire à leur élimination; l'ammoniaque, par exemple, n'est plus transformée en urée

laquelle est 40 fois moins toxique; les poisons intestinaux ne subissent plus l'atténuation normale. La fièvre suspend toutes ces fonctions. Alors si le rein est malade, le foie fléchissant à son tour, on voit apparaître les accidents d'intoxication, céphalée, coma, trémulation musculaire et même convulsions.

Le *cœur* est troublé comme les muscles par l'hyperthermie, il dégénère; son énergie diminue, d'où diminution de la tension artérielle et accélération de ses battements (loi de Marey). Mais l'accélération peut précéder la dégénérescence, car l'élévation de température suffit à la provoquer.

On ne saurait fixer de rapports entre ces deux éléments, température et accélération, car ils varient avec la nature de la fièvre, avec la virulence de l'infection, avec l'âge du malade; aussi les chiffres donnés par Liebermeister n'offrent-ils aucun intérêt. L'accélération de l'hyperthermie simple est plus forte que celle de la fièvre; peut-être dans ce dernier cas est-elle modérée par l'action antagoniste des poisons. Il existe, en effet, des poisons microbiens qui ralentissent le cœur comme ceux du streptocoque de l'érysipèle (Manfredi et Traversa, expériences sur le cobaye et la grenouille), du bacille pyocyanique (Charrin et Gley, expériences sur la grenouille et le chien), du bacille diphtérique, du bacillus coli (Roger), du proteus vulgaris (Roger, sur la grenouille), du bacillus septicus putidus, retiré par Roger du cadavre des cholériques; ce dernier donne une substance insoluble dans l'alcool, qui augmente la durée de la systole, et qui agit directement sur la fibre musculaire.

Tension artérielle. — Elle est généralement diminuée dans la fièvre (Marey), mais on ne saurait considérer ce fait comme absolu : car la tension varie avec l'état du cœur et la résistance des vaisseaux périphériques; or, sans parler du frisson pendant lequel la contraction des vaisseaux cutanés élève la tension, les poisons microbiens ont des actions inverses : les produits pyocyaniques empêchent la diapédèse (Bouchard) et la dilatation vasculaire (Charrin et Gamaleia); la tuberculine, au contraire, provoque la dilatation vasculaire, la congestion des poumons et des reins; la première action est due à une protéine sécrétée par les bactéries, que M. Bouchard appelle l'*anectasine*, l'autre à une substance provenant de la destruction du corps des microbes et qu'il nomme *ectasine*. On peut, avec les produits constricteurs du bacille pyocyanique, augmenter de 2 à 3 centimètres la tension dans les maladies qui l'abaissent le plus, comme la tuberculose (Charrin et Teissier).

Les modifications de tension dans les infections peuvent être indépendantes de l'action des vaisseaux; on le démontre en détruisant complètement la moelle, suivant la méthode de Gley, par un courant d'eau dans le canal rachidien; on supprime ainsi l'action des toxines sur les vaso-moteurs; mais elles continuent à agir sur le cœur.

Donc, les toxines peuvent modifier les effets de l'hyperthermie, les unes

en contractant les vaisseaux, augmentant la tension artérielle et ralentissant le cœur, les autres en dilatant les vaisseaux, abaissant la tension et accélérant le cœur.

Troubles sécrétoires. — La fièvre diminue presque toutes les sécrétions. La *salive* est plus rare, comme le prouve la sécheresse de la bouche, à l'exception du chien, dont la salivation joue le même rôle modérateur que la sudation chez les autres animaux. Le *suc gastrique*, moins abondant, perd en partie son pouvoir digestif (Schiff, Pavy, Frerichs, Manassein), et l'acide chlorhydrique manque; à un degré d'altération plus avancé, la pepsine elle-même fait défaut, mais l'hyperthermie n'y est pour rien. La *bile* diminue (Dockmann, Pisenti) ou est supprimée (Ruffer). Nous avons déjà signalé la disparition du glycogène.

La *sudation* seule est augmentée; elle obéit à deux influences, l'élévation de la température et l'intoxication. La sueur apparaît dans la fièvre après le frisson; quand elle résulte d'un échauffement artificiel, après un travail musculaire, par exemple, le corps cesse de s'échauffer dès qu'elle se manifeste. D'après les recherches de M. Bouchard, la sudation se manifeste après douze à treize minutes d'exercice musculaire très actif, avec une température centrale supérieure de 45 centièmes de degré à la température initiale.

Certaines toxines, comme la malléine, provoquent chez les animaux (cheval, chat), une sudation appréciable, trois minutes après l'injection veineuse; celle-ci dure de six à quarante minutes, suivant la dose injectée; à ce moment, la fièvre n'existe pas encore; la sudation dans ce cas est donc d'origine nerveuse, comme le prouve la section du sciatique qui supprime la sueur dans le membre énervé (Cadiot et Roger).

Cette démonstration expérimentale cache avec les nombreux exemples de maladies, plus ou moins fébriles, dans lesquelles une sueur abondante accompagne une température modérée; tels le rhumatisme articulaire aigu, le choléra, la suette miliaire, etc.

Nous avons étudié plus haut les principaux caractères de l'urine fébrile, il faut y joindre l'*albuminurie* et la *peptonurie* ou *albumosurie*. L'albumine est si fréquente dans les fièvres infectieuses que certains auteurs la considèrent comme constante; mais elle est intermittente et d'abondance variable. Elle est constituée par un mélange de sérine et de globuline en proportions variables, mais avec prédominance de la globuline (Lecorché et Talamon). On s'est efforcé autrefois d'expliquer l'albuminurie fébrile par une altération de la crase sanguine. Cette albumine transitoire paraît tenir autant aux troubles circulatoires qu'aux lésions rénales, bien distinctes en cela de la néphrite toxique qu'engendrent les poisons microbiens.

On rencontre souvent (86 pour 100 d'après Schultess), à côté de l'albumine vraie, des albumines non précipitables, hydratées, des peptones ou albumoses (Gerhardt, Obermüller, Jacksh), principalement dans le

rhumatisme articulaire aigu, la pneumonie, la fièvre typhoïde, les oreillons, la scarlatine, la grippe, la diphtérie. Dans l'urine des malades à température très élevée, ces albumines sont à un état d'hydratation très avancée, qui correspond au groupe des deutéro-albumoses.

Les urines qui contiennent ces substances ont un pouvoir thermogène très accentué (Krehl et Mathes).

Le frisson. — Dans les descriptions classiques de la fièvre, le frisson occupe la première place. Il a, cliniquement, une telle importance au début de certaines fièvres (pneumonie, variole, érysipèle) qu'on l'a considéré comme le premier acte de la fièvre et qu'on l'a pris comme point de départ de toute systématisation de la fièvre.

C'est en effet un phénomène qui paraît établir brutalement la démarcation entre la santé et la maladie; mais, c'est un phénomène inconstant et ce n'est pas le premier acte de la fièvre, ce n'est que le deuxième, souvent même le dernier, dans l'infection purulente par exemple. Avant le frisson en effet, la santé n'est déjà plus parfaite, l'élimination de l'urée et de l'acide carbonique est plus abondante et plus rapide, la température commence à s'élever au centre, puis à la périphérie. Alors apparaissent les symptômes suivants : sensation de froid, horripilation, puis tremblement, claquement de dents, quelquefois secousses convulsives, pâleur de la face et des téguments, érection des poils; les ongles deviennent livides, le pouls petit, les yeux s'excavent; la température s'abaisse aux extrémités et sur les parties découvertes, exceptionnellement dans l'aisselle; comme précédemment, l'urée et l'acide carbonique sont excrétés en plus grande abondance, l'urine est claire et abondante.

Les éléments essentiels du frisson semblent être la sensation du froid, le spasme des vaisseaux cutanés et le tremblement musculaire: tous peuvent être réalisés par des états indépendants de la fièvre.

On peut, en effet, distinguer quatre espèces de frisson : le frisson *psychique* provoqué par la peur; le frisson *réflexe* par impression du froid sur les téguments; le frisson par *refroidissement des centres*; enfin le frisson *fébrile*.

On s'accorde à reconnaître que dans le frisson, le premier acte est le spasme vasculaire cutané qui, comme nous le savons, est un moyen de régulation thermique et de lutte contre le froid. Le sang, chassé de la périphérie, s'accumule dans les centres nerveux, congestionne la moelle et augmente son pouvoir excito-moteur. Ce mécanisme est acceptable en général mais assurément trop compliqué pour s'appliquer au frisson par refroidissement extérieur; la trémulation dans ce cas est immédiate: c'est un phénomène *réflexe*; c'est le frisson qu'on éprouve en sortant d'un bain; c'est celui qu'on voit chez les chiens à poils ras et qui est pour eux un moyen d'échauffement (Ch. Richet).

Le frisson par *refroidissement des centres* a été bien étudié par M. Richet; M. Bouchard a donné comme exemple celui qu'on observe

chez les ivrognes plongés dans la torpeur, qui restent exposés immobiles au froid; l'alcool en effet ralentit les combustions internes et paralyse les moyens de défense de l'organisme [1]; en sorte qu'il arrive un moment où la température rectale tombe à 36°, 34°, 26° même (Magnan); on observe alors un frisson violent et prolongé qui est le premier effort de l'organisme pour s'opposer au refroidissement général : à ce moment la température se relève un peu, l'homme cesse de se refroidir.

M. Richet réalise expérimentalement ce frisson « central » en maintenant un chien attaché et immobile sous l'influence du chloral, de façon à supprimer l'activité psychique et la sensibilité au froid extérieur qui peuvent être causes de frisson; la température centrale s'abaisse et le frisson apparaît à un moment qui varie avec la quantité de chloral injectée; par le fait du frisson, la température cesse de baisser et reste stationnaire jusqu'au réveil; l'acide carbonique excrété augmente. Ce frisson n'est pas réflexe, puisque les réflexes sont abolis par le chloral, de plus, le nombre des secousses est de 10 à 11 par seconde, 13 au maximum, chiffre qui correspond au nombre de vibrations que peut donner le système nerveux; tandis que *le frisson périphérique réflexe donne* 30 *à* 35 *secousses par seconde*. Ce qui prouve encore l'origine centrale de ce frisson, c'est que l'asphyxie le suspend, de même que la section de la moelle (le frisson, dans ce cas, disparaît dans le tronc et les membres, mais continue à la face).

La contraction musculaire vient donc ainsi au secours de la thermogenèse. L'élévation de la température résulte, d'une part, du spasme vasculaire qui diminue la déperdition, d'autre part, de la trémulation qui augmente la production de chaleur.

La sensation du froid n'est donc pas l'essentiel dans le frisson; si elle est bien la cause dans le frisson réflexe par refroidissement périphérique, elle n'est que l'effet dans le frisson par refroidissement central; ce qui est essentiel, c'est l'excitation du centre vasculaire et musculaire.

Le *frisson fébrile* n'est pas comme les précédents un effort contre le refroidissement. Il suffit, pour s'en convaincre, d'étudier la marche de la température fébrile à ce moment; la température centrale est toujours élevée; la température périphérique est tantôt élevée, tantôt abaissée; elle s'élève en général avant le frisson et à son début, puis s'abaisse : en sorte que la sensation de froid, d'abord fausse, correspond ensuite à une réalité.

On peut, d'après les recherches de Gavarret, décrire ainsi la marche de la température au moment du frisson; avant son apparition, les deux températures axillaire et rectale montent lentement; quand l'horripilation apparaît, la température rectale monte rapidement, la température axil-

[1] Ce refroidissement central est parfois suivi de pneumonie. On sait par quel mécanisme : lorsqu'on refroidit lentement un lapin en le maintenant immobile dans un courant d'air, ce qui abaisse sa température de 39° à 34°, on trouve environ une fois sur deux, des bactéries dans le sang de l'animal refrodi.

[L. GUINON.]

laire tombe plus rapidement encore; l'écart entre les deux atteint parfois jusqu'à 10 degrés; quand la température centrale est très élevée, le frisson cesse et la température cutanée s'élève; alors les deux températures commencent à baisser parallèlement.

On a cherché à expliquer ces faits.

Traube puis Marey en ont donné la théorie suivante : le spasme des vaisseaux cutanés empêchant le sang de se refroidir dans la peau, celui-ci s'échauffe et échauffe le centre; l'élévation de température résulterait donc d'un arrêt dans la déperdition du calorique. L'échauffement du centre accélère la respiration et active la circulation. La peau se vascularise et s'échauffe, le frisson cesse, la sudation apparaît et avec elle l'abaissement de la température. Pour Marey, la fièvre qui suit le frisson résulte plus d'un nivellement de la température que d'un échauffement absolu. Cette théorie est inacceptable : en effet, la fièvre ne peut dépendre du frisson puisqu'il y a déjà élévation de la température (centrale ou périphérique) avant le frisson, et que la sensation de froid ne commence qu'immédiatement après l'horripilation, quand la température cutanée commence à baisser, mais alors qu'elle est encore supérieure à la normale de plusieurs dixièmes de degré (Bouchard).

Donc, le frisson n'est pas la cause de la fièvre, et, ajoute M. Bouchard, ce n'est pas la fièvre qui le produit. *Le frisson fébrile est le résultat d'une toxine spéciale qui agit sur les centres* ; cette matière peut être distincte de celle qui produit la fièvre; la première agirait sur le centre vasomoteur, la seconde sur le centre thermogène.

La toxine produit donc le spasme vasculaire, l'ischémie cutanée : l'ischémie entraîne le refroidissement et la sensation de froid. et comme conséquence une incitation du centre musculaire; il en résulte un tremblement réflexe.

L'ischémie cutanée a encore pour effet de diminuer la déperdition de calorique, d'où résulte une légère augmentation de la température. Le poison thermogène continuant à agir pendant ce temps, élève la température des centres vasodilatateurs dont l'excitation va vaincre l'ischémie cutanée; alors la peau se colore; l'accélération respiratoire et circulatoire, la sudation apparaissent; à ce moment, la température centrale cesse de s'accroître, mais la température cutanée s'élève et tend à égaler la première, sans l'atteindre.

Le frisson est fini, la fièvre continue.

Thermogenèse et calorimétrie dans la fièvre. — Avant d'étudier les causes premières de l'élévation de température dans la fièvre, il y a lieu de se demander si, comme nous avons semblé l'admettre jusqu'à présent, d'après l'état de la nutrition et des échanges chimiques, la thermogenèse est bien augmentée dans la fièvre, en un mot, si la température s'élève bien parce que le corps produit plus de calorique.

Le thermomètre ne peut nous fournir aucune indication sur ce point ;

appliqué à la périphérie il ne donne, nous l'avons vu, que la température locale d'une région; introduit dans le rectum, il donne un renseignement plus précis sur la température centrale, mais là comme ailleurs, s'il fournit des indications sur la répartition du calorique, il ne nous renseigne pas sur sa production.

Tout au plus peut-on, en considérant la vitesse d'ascension de la colonne mercurielle, mesurer le pouvoir émissif du corps; l'évaluation, dans ce cas, est fournie par le rapport de la vitesse d'ascension pendant une minute, au chiffre de l'ascension totale; mais il n'y a pas beaucoup à attendre de cette méthode conseillée par Grasset, car la vitesse d'ascension du thermomètre paraît tenir à des conditions très différentes et partiellement indépendantes de l'état du corps.

L'insuffisance du thermomètre en pareille matière ressort de ce fait, que l'on peut observer une élévation de température, en même temps qu'une diminution, apparente au moins, de la thermogenèse. Par exemple au moyen de la calorimétrie, Kaufman observe chez un chien une température rectale de 40°,1 c'est-à-dire de 1°,5 au-dessus de la normale, l'animal produisant à ce moment un excès de chaleur équivalent à 45 pour 100; et chez le même animal, une température rectale de 40°,6, supérieure de 2 degrés à la normale, l'excès de production de chaleur n'étant plus que de 24,6 pour 100. Les exemples de cette discordance abondent dans les travaux de Rosenthal, d'Arsonval, Charrin, Langlois.

Il faut donc pour évaluer l'activité de la thermogenèse, appliquer une méthode plus précise basée sur la radiation du corps mesurée par les calorimètres [1].

On a pensé par cette méthode, pouvoir mesurer exactement l'activité de la thermogenèse dans la fièvre, et beaucoup d'auteurs raisonnent comme si la proportion des calories dégagées correspondait exactement à la quantité de chaleur produite; il n'en est rien, et il importe de bien spécifier que la calorimétrie ne peut donner que la radiation, le pouvoir émissif, autrement dit l'activité de déperdition calorique du corps.

Cela étant dit, on peut concevoir que la température du corps peut s'élever par trois procédés :

1° Par augmentation dans la production de chaleur;

[1] Sans entrer dans l'exposé de la question très complexe et délicate de la calorimétrie, rappelons que les premiers essais en ont été faits par Lavoisier et Laplace (1780) avec le calorimètre à glace; la quantité de chaleur cédée par l'animal était donnée par la quantité de glace fondue et la chaleur de fusion de la glace. Dulong, Despretz (1825) employèrent le calorimètre à eau et à mercure.

Après eux, Regnault et Reiset, Andral et Gavarret, Gréhant, s'attachèrent à l'étude de la calorimétrie indirecte, c'est-à-dire que la quantité de chaleur était déterminée par la mesure des produits de combustion de l'animal, connaissant la chaleur de formation de CO^2.

Senator (1872), puis Salpalski et Klebs revinrent à la calorimétrie directe. Liebermeister, Kernig et Hattwig appliquèrent la calorimétrie par les bains, méthode qui fut vivement critiquée par Winternitz. Abandonnée pendant longtemps, elle a été reprise dernièrement avec plus de précision par M. J. Lefèvre.

Les calorimètres ont été depuis lors remarquablement perfectionnés par Rosenthal, Mosso, Richet et Langlois, d'Arsonval, et donnent des résultats d'une extrême précision.

2° Par diminution dans la déperdition;

3° Par ces deux processus simultanés.

De bons esprits ont défendu chacune de ces théories; d'une façon générale, on a remarqué que les pathologistes soutenaient la première et les physiologistes la seconde.

Nous avons vu comment Lavoisier avait attribué la fièvre à l'augmentation des combustions organiques et comment les recherches chimiques plus récentes avaient partiellement confirmé cette opinion.

Les premières expériences de calorimétrie sur lesquelles repose la théorie de l'augmentation de la thermogenèse ont été faites par Liebermeister et ses élèves Kernig et Hattwig; elles ont été faites par la méthode des bains et reposent sur la possibilité de connaître la production de chaleur en augmentant ou diminuant la perte soit par un bain froid, soit par un bain chaud.

Voici les principes de la méthode : quand un corps demeure un certain temps à la même température et qu'en même temps il se trouve dans les mêmes conditions de chaleur, il doit reproduire autant de chaleur qu'il en perd. Si on détermine la chaleur perdue, on connaîtra la chaleur produite. Quand le corps est placé dans un bain à la température du corps, de façon qu'il ne reçoit ni ne perd de chaleur, pendant un certain temps, la quantité de chaleur qu'il crée est égale au produit des trois facteurs : élévation de température du corps, poids du corps, capacité calorifique du corps.

Voici une des expériences fondamentales de Liebermeister. Il plonge un fiévreux paludique, pesant 59 kilogrammes et présentant une température de 40°,55 dans un bain à 30 degrés (29°,55). A la sortie du bain, au bout de 30 minutes, la température du malade est tombée de 1°,17. Le changement de température de l'eau montre que le malade a cédé au bain 111 calories, sans compter le refroidissement périphérique. Or, sa température n'accuse qu'un déficit de 38 calories; il faut donc que sa production se soit montée en 30 minutes à 111 — 38 = 73 calories, ce qui est bien au-dessus de la normale. Dans un bain de la même température, un homme sain ne perd en effet que 50 calories. Comme d'autre part, au cours de cette expérience, on constate que le coefficient respiratoire a augmenté, on peut conclure qu'il y a augmentation de la production de calorique.

L'augmentation de la thermogenèse ressort d'autres expériences plus précises de Mosso qui voit augmenter la radiation en même temps que la température centrale, chez un chien infecté par le staphylocoque; de Richet qui observe les mêmes faits dans l'hyperthermie provoquée par la piqûre du cerveau, de Sigalas qui, mesurant la chaleur dégagée et l'oxygène absorbé, trouve que le fébricitant absorbe plus d'oxygène et émet plus de chaleur; de Langlois qui constate que dans la fièvre il y a corrélation entre la température et la thermogenèse.

Si l'on s'en tenait à ces données que corrobore l'augmentation non

douteuse de l'absorption d'oxygène par le fébricitant, on pourrait admettre comme bien démontré que l'hyperthermie résulte de l'augmentation de production.

Cependant les expériences contradictoires ne manquent pas.

Nous avons vu Traube, Marey expliquer par la contraction des vaisseaux cutanés l'élévation de température centrale qui accompagne et suit le frisson. Traube étend cette explication à toute la fièvre; il admet un trouble de l'innervation vasculaire qui, par la contraction des artérioles diminue l'irrigation de la peau et des poumons et par suite affaiblit la déperdition calorique qui se fait par ces deux surfaces.

Cette hypothèse qui a été soutenue aussi par Winternitz paraît trouver sa confirmation dans les expériences de Heidenhain. En excitant les nerfs périphériques d'animaux sains, il produisait en même temps qu'une dilatation des vaisseaux périphériques un abaissement de la température centrale; sur l'animal fébricitant, l'excitation périphérique ne provoquait ni dilatation vasculaire, ni abaissement de la température centrale.

Senator a également constaté chez les lapins à qui il avait inoculé l'érysipèle du porc une constriction intense des vaisseaux de l'oreille que ne pouvaient vaincre ni la chaleur, ni des frictions énergiques.

Maragliano a noté dans certaines fièvres aiguës de l'homme à début et à défervescence rapides, une contraction des vaisseaux cutanés précédant l'établissement de l'hyperthermie et une dilatation de ces vaisseaux précédant et accompagnant la chute de température (Schæfer). Charrin et Langlois, d'Arsonval et Charrin en injectant à des lapins des produits solubles pyocyaniques ou de la tuberculine ont noté en même temps qu'une élévation de température rectale, une diminution des calories dégagées par l'animal, ce qu'on ne saurait attribuer à l'action des toxines sur la circulation cutanée, puisque la tuberculine a sur ces vaisseaux une action contraire à celle de la pyocyanine.

L'abaissement de la déperdition calorique dans la fièvre est donc un fait acquis; reste à savoir s'il est continu et si on peut en tirer une explication de toute l'hyperthermie fébrile.

Certainement non; car cette hypodéperdition n'est pas durable, comme on va le voir par la suite.

J. Rosenthal, opérant sur des animaux rendus fébricitants par l'inoculation de crachats tuberculeux, de pus cancéreux ou de pyocyanine, constate que pendant le *stade d'ascension initiale de la température*, il y a diminution de l'émission de chaleur; dans les heures suivantes, la température monte et atteint son maximum au bout de 6 à 12 heures: pendant ce temps, l'émission de calorique remonte à la normale ou à peu près, tantôt un peu supérieure, tantôt un peu inférieure, mais sans proportion avec l'élévation de température.

La première partie de cette expérience confirme donc la théorie de Traube, la seconde montre qu'il n'y a à aucun moment d'augmentation réelle du rayonnement.

[L. GUINON.]

W. Rosenthal obtient des résultats analogues en comparant les variations correspondantes de la température périphérique et de la température rectale chez les animaux fébricitants. Chez le lapin, il a constaté, avant la fièvre, un refroidissement de la peau ; quand la fièvre se prolongeait, les températures cutanées étaient à peu près les mêmes que dans l'état apyrétique ; avant la rémission, on notait au contraire, un réchauffement de la peau.

Si l'on en croyait ces résultats d'ailleurs assez étonnants, la théorie de Traube paraîtrait solidement assise.

Mais de l'aveu même de J. Rosenthal, les résultats qu'il a obtenus ne sont applicables qu'au lapin, car chez le chat dont la fièvre, dans les mêmes conditions, dure plus longtemps, on voit bientôt le rayonnement augmenter. Les fièvres d'autre nature se comportent différemment : par exemple, la fièvre par fatigue musculaire donne lieu à une augmentation de rayonnement (ce qui, pour Rosenthal, explique sa courte durée) ; dans le tétanos expérimental par strychnisme, il y a à la fois augmentation de production et diminution de déperdition, ce qui expliquerait ces énormes ascensions qu'on ne voit pas dans les fièvres ordinaires. W. Rosenthal, lui aussi, a obtenu des résultats contradictoires, il a vu parfois, ce qui n'est pas fait pour étonner, la température périphérique marcher parallèlement à la température rectale.

Mais tout en faisant ces concessions, les deux expérimentateurs maintiennent que le rayonnement diminue au début de la fièvre et augmente au moment de la défervescence (1). Cela ne suffit pas à prouver que l'hyperthermie fébrile est due à la rétention du calorique, mais démontre simplement qu'il y a des fièvres où la surproduction de chaleur s'accompagne d'abaissement de la déperdition cutanée pendant l'ascension thermique et que l'augmentation de déperdition joue un rôle dans la défervescence. Ce sont là des faits de régulation thermique qui n'ont rien à voir avec la thermogenèse proprement dite.

Sans vouloir tirer de conclusions trop précises de méthodes qui s'appliquent à des phénomènes aussi compliqués et dans lesquels le système nerveux joue un rôle aussi considérable, il est donc permis de maintenir que l'hyperthermie fébrile est due, dans la plupart des cas, à une surproduction de chaleur et qu'elle subit dans des proportions considérables l'influence du rayonnement cutané.

(1) La défervescence provoquée par l'antipyrine coïncide aussi avec une augmentation considérable de la déperdition cutanée. W. Rosenthal remarque à ce sujet que, si la fièvre était due à une production exagérée de chaleur, l'antipyrine qui a une action hypothermisante devrait la manifester aussi sur les sujets en état d'apyrexie, ce qui n'est pas. L'argument nous paraît insuffisant.

PATHOGÉNIE DE LA FIÈVRE

Avant de commencer ce chapitre, nous pourrions discuter sur les limites de ce qu'il faut entendre par fièvre. Faut-il considérer comme fébrile toute élévation de température, faisant ainsi rentrer dans la fièvre toutes les hyperthermies? Faut-il, au contraire, distinguer des *hyperthermies fébriles* et des *hyperthermies non fébriles*?

Si on adopte cette distinction, où sera le *criterium*? Sera-ce dans les troubles nutritifs, les échanges gazeux, la destruction exagérée des albuminoïdes, la plus grande production d'azote, qui accompagnent l'élévation de température? Nous avons trop vu quelles variations subissaient ces données pour en tirer un élément de distinction indiscutable. Et d'ailleurs, il y a des fièvres si passagères que le trouble nutritif qui les accompagne est impossible à saisir. — Sera-ce dans la réaction étudiée par Löwit dans ses remarquables leçons sur la fièvre? Cet auteur considère, en effet, que chez le fébricitant tout est réglé pour maintenir la température à un niveau plus élevé que la normale (nous avons vu combien cette conception est peu exacte). Partant de là, il remarque que l'hyperthermique fébrile plongé dans un bain froid réagit comme le ferait un individu normal, par la contraction des vaisseaux cutanés, par le frisson. Dans l'hyperthermie non fébrile, au contraire, l'organisme restant réglé pour maintenir la température à la normale, ne réagit par la contracture vasculaire et le frisson qu'au moment où la température descend au-dessous de la normale. On arriverait ainsi, d'après Löwit, à séparer des hyperthermies fébriles certaines élévations de température comme celles que produisent le travail musculaire, certains poisons, les injections de produits organiques (rate, reins, muscles), de certains ferments (fibrine, pepsine, pancréatine), les lésions aseptiques des tissus, les lésions des centres nerveux, etc. (Schæfer). Mais cette réaction au bain froid est-elle aussi constante que le croit Löwit pour les sujets normaux? N'y a-t-il pas dans le moment où la réaction survient une grande variété suivant les sujets en expérience? Nous pensons que si certains sujets réagissent au bain froid, surtout en diminuant leur déperdition par l'ischémie cutanée et le frisson, d'autres réagissent par une thermogenèse puissante; nous n'en voulons pour preuve que l'expérience de Lefèvre, qui, restant plongé dans un bain à 15 degrés pendant trois heures, voit sa température axillaire s'abaisser seulement de 37°,50 à 36°,50 et rester à ce niveau, compensant ainsi à peu près une perte énorme d'environ 800 calories.

Filehne, partant d'un autre point de vue, sépare aussi de la fièvre les hyperthermies par lésions du système nerveux central, celles des névroses, des anémies, les hyperthermies qu'on observe au cours des

maladies fébriles et qui seraient de nature exclusivement nerveuses (Schaefer).

En allant dans cette voie, il ne nous resterait comme fièvre vraie que la fièvre infectieuse. Peut-être viendra-t-il un moment où ces distinctions seront possibles. A l'heure actuelle, les analogies sont, au contraire, beaucoup trop fortes pour qu'on puisse les admettre.

M. Bouchard divise les fièvres, au point de vue pathogénique en *fièvres fonctionnelles* : ce sont celles qui résultent du fonctionnement exagéré d'un tissu ou d'un appareil dont l'activité normale est source de chaleur; et *fièvres nutritives*, qui résultent de la vie exagérée de tous les tissus.

FIÈVRES FONCTIONNELLES

Fièvre musculaire. — Nous avons vu que la contraction musculaire est une source importante et active de chaleur à l'état normal. Aussi lui a-t-on attribué une grande importance dans certaines fièvres.

C'est par la contraction musculaire permanente qu'on a expliqué la température élevée de l'homme ou de l'animal en état de tétanos, température qui atteint parfois 43 à 44 degrés (Leyden, Billroth, Wunderlich) et inversement, c'est par l'inertie musculaire générale que l'on a interprété l'hyperthermie des animaux curarisés (Röhrig et Züntz, Riegel). On a voulu voir dans ces faits une application de la doctrine de l'équivalence des forces (Béclard, Bert, Gavarret) et l'on a dit : une excitation cause dans le muscle une modification chimique, d'où résulte une production de chaleur; s'il se produit un travail mécanique, si le muscle se contracte, la chaleur n'apparaît pas; si, au contraire, la contraction ne se fait pas, la chaleur devient manifeste [1]; c'est ainsi qu'on a distingué les contractions dynamiques des contractions statiques et les convulsions cloniques des convulsions toniques. L'élévation de température dans le tétanos et l'état de mal épileptique où le tonus domine, l'apyrexie dans la chorée où les contractions sont essentiellement cloniques semblent confirmer cette théorie; mais il faut tenir compte dans ces faits d'autres éléments sur lesquels nous reviendrons, savoir la toxi-infection dans le tétanos, l'excitation des centres nerveux dans l'état de mal. Expérimentalement, les convulsions toniques obtenues par la faradisation, la strychnine et la fève de Calabar (Charcot et Bouchard) ne donnent qu'une minime élévation de température qu'on peut attribuer à d'autres causes.

Un fait, cependant, est certain; c'est l'élévation de température dans la contraction musculaire quelle qu'elle soit, pourvu qu'elle soit prolongée

(1) Sous l'influence de ces idées, on a prétendu que l'ascension d'une montagne devait produire une moindre élévation de température que la descente parce que, dans ce dernier cas, l'effort consiste surtout dans une contraction de résistance. Liebermeister et Hoffmann ont fait justice de ces affirmations.

(Liebermeister, Bouchard) [1]. Beaumont l'avait constatée chez le Canadien atteint de fistule stomacale, Réaumur chez les insectes, Matteucci et Helmoltz chez les grenouilles.

Un exercice physique violent, pendant une heure (course à pied, course en vélocipède) peut élever la température de l'homme jusqu'à 39°,2 (Obernier, Fovel, Bouchard); mais cette hyperthermie est fugace, et ne dure pas plus d'une heure chez un sujet normal, car la compensation se fait vite. S'il était besoin de prouver que la calorification est accrue, il suffirait de noter que la respiration et la circulation s'accélèrent, que la peau est rouge et la sudation excessive; c'est dire qu'il y a dépense de calorique au maximum et que l'élévation de température serait évidente si ces moyens de réfrigération n'étaient suractivés (Bouchard). Voici d'après M. Bouchard les modifications de la température provoquées par le réveil et par un exercice musculaire pendant une période de vingt-quatre heures.

	P.	R.	T. R.
Réveil 6 *heures du matin*	68	15	36°,9
1 *heure après le réveil, restant au lit*	68	16	37°,0
Le lendemain.			
Au réveil	72	16	37°,0
Exercice musculaire actif de 27 minutes :			
8 *minutes après la fin de l'exercice*	144	28	37°,8
Le sujet se couche mais ne dort pas :			
21 *minutes après la fin de l'exercice*	88	16	37°,8
37 — —	80	14	37°,6
57 — —	84	16	37°,2
1 *heure* 8 *minutes après la fin de l'exercice*.	78	16	37°,1
1 — 26 — — .	72	14	36°,9
1 — 46 — — .	68	18	36°,9
Se lève à 9 heures du soir :			
12 *heures après l'exercice*	88	14	37°,1
Se couche dans la nuit :			
Après 3 *heures* 15 *minutes de sommeil* . . .	72	17	36°,9
— 6 — 30 — . . .	70	15	36°,7
— 9 — *de sommeil*	64	16	36°,7

Comme on le voit, chez un sujet bien portant, avec un exercice musculaire modéré, la température s'élève peu, parce que les moyens de régulation sont suffisants. Dans l'exemple produit par M. Bouchard, la sudation apparaît quand la température rectale arrive à 37°,6, quelle que soit la température de l'air extérieur. Il est évident que cette température limite qui provoque la sudation, varie pour chaque sujet.

(1) Mosso refuse aux muscles une action prédominante dans la production de chaleur; d'après lui l'élévation de température qui se produit dans la contraction musculaire est un fait concomitant et non nécessaire; en effet, elle ne serait pas proportionnelle au travail accompli et elle augmenterait encore après l'arrêt de la contraction. Aussi ramène-t-il la fièvre musculaire à une fièvre nerveuse; pour lui, l'hyperthermie qu'on observe dans le strychnisme résulte, non pas des contractions tétaniques, mais de l'excitation nerveuse plus grande, comme le prouve l'hyperthermie qui se produit encore quand on empêche les contractions par la curarisation de l'animal.

[L. GUINON.]

D'après Jürgensen, chez un homme sain, après un travail pénible de une heure quarante-cinq, la température s'élève à 38°,7 ; si le travail continue, elle reste stationnaire, parce que la compensation est établie ; si le travail cesse, elle atteint la normale au bout de quarante minutes.

Chez le chien, qui ne possède pas la fonction sudorale, ce régulateur si puissant, la température s'élève facilement après un exercice violent à 41 degrés. De même, c'est à l'insuffisance des moyens de régulation (la respiration se faisant dans un air surchauffé) qu'il faut attribuer l'hyperthermie provoquée par la marche et qui constitue le coup de chaleur.

Donc l'exercice musculaire excessif élève la température ; mais il n'y a

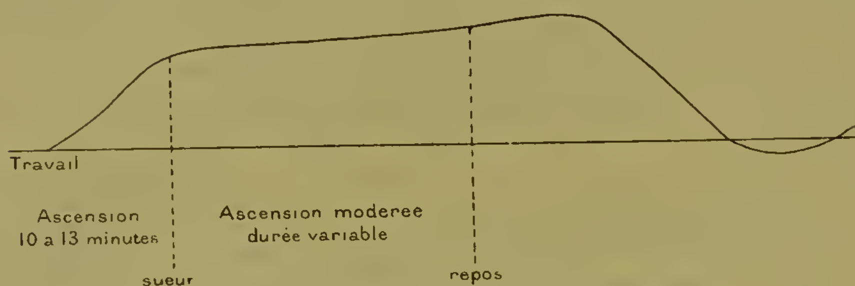


Fig. 2. — Marche schématique de la fièvre musculaire.

vraiment fièvre que lorsque celle-ci se prolonge et provoque des troubles appréciables ; c'est ce qui se produit quand les moyens de déperdition calorique sont affaiblis, comme nous venons de le dire, ou bien quand l'état de débilité du système nerveux (convalescence d'une maladie grave, neurasthénie, fatigue excessive) ne lui permet plus de refréner la calorification ; dans ce cas, la température s'élève plus haut et persiste plus longtemps.

M. Bouchard classe dans la fièvre musculaire certains accès que l'on observe chez les accouchées, non pas la fièvre qui accompagnerait quelquefois la montée de lait, mais celle qui suit immédiatement l'expulsion du placenta ; elle se voit surtout chez les primipares, c'est-à-dire chez celles qui ont fait le plus d'efforts et subi le plus de fatigue Dans ces cas, Glöckner a vu la température monter à 38 et 40 degrés dans 211 cas sur 1100 accouchements. C'est la *fièvre du travail* de l'accouchement telle que l'enseigne M. Pinard.

Elle est essentiellement transitoire, sans frisson, sans grand malaise : aussi importe-t-il de ne pas la confondre avec la fièvre d'infection qui apparaît au moment même du travail et qui se continue ensuite (Vinay).

La compensation dans la fièvre musculaire se fait, comme pour les autres fièvres, par des oscillations successives et d'autant plus prolongées que le sujet est moins résistant (Jürgensen, Bouchard). Le sommeil, par le fait de l'inaction musculaire et psychique, abaisse un peu la température ; le seul fait de se réveiller, avec le minimum de mouvement, élève la température rectale de 0°,1 à 0°,2.

Parallèlement à la température, l'exercice musculaire exagère les

oxydations; on le démontre par l'accroissement de la consommation d'oxygène et de l'excrétion d'acide carbonique. M. Bouchard le prouve indirectement par l'étude de la toxicité urinaire. Celle-ci varie, comme on le sait, suivant les périodes de la journée; pendant le travail au grand air, elle diminue de 50 pour 100; par conséquent, il y a augmentation des combustions.

Le sommeil, au contraire, ralentit la combustion et élève la toxicité urinaire, comme il abaisse la température; ce qu'on peut traduire par le schéma suivant (Bouchard) (fig. 5) :

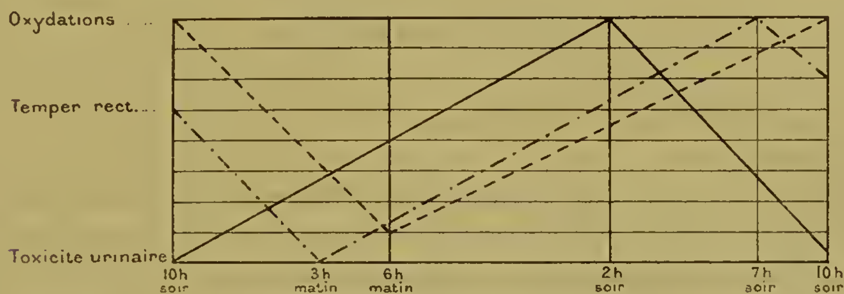


Fig. 5. — Schéma des oscillations diverses.

Fièvre de digestion. — Nous avons vu que la digestion active la nutrition, et par conséquent la calorification; après le repas, la respiration et la circulation s'accélèrent, la sudation s'observe fréquemment. Si, chez le sujet normal, la température ne s'élève pas, cela tient à la vigilance du système nerveux qui met en jeu les appareils de déperdition et maintient ainsi l'équilibre.

Mais, comme pour la fièvre musculaire, il est des cas où l'excès de calorification devient apparent; chez un malade qui entre en convalescence de fièvre typhoïde, un repas trop abondant, un aliment difficile à digérer élèvent la température et donnent un véritable accès de fièvre; cela se voit aussi chez certains neurasthéniques et dans certaines dyspepsies; dans ce cas, après les repas, le malade est rouge, vultueux, sa peau est chaude; son pouls est à 100 ou même 140 pulsations, il a envie de dormir, sa salive est épaisse, il transpire, il a soif. M. Bouchard a vu la température monter à 39 degrés. On croit souvent avoir affaire à une fièvre intermittente, mais la quinine est inefficace; il suffit, pour en avoir raison, de diminuer la quantité d'aliments, de donner de la strychnine, de l'acide chlorhydrique, etc.

Comment peut-on expliquer cette fièvre? S'agit-il d'une auto-intoxication qui troublerait le centre modérateur? M. Bouchard croit qu'elle résulte simplement de l'effort sécrétoire des glandes et de l'effort digestif qui exige des synergies considérables comme les sécrétions salivaire, hépatique, pancréatique, intestinale. A ce titre, elle rentre bien dans les fièvres fonctionnelles.

La fièvre de lait, telle que la concevaient les anciens, pourrait rentrer

dans cette classe des fièvres fonctionnelles (sécrétoires). On sait que son existence est niée par beaucoup de nos contemporains qui ramènent toutes les fièvres post-puerpérales à l'infection; Heidemann, qui a tout récemment repris la question, attribue la fièvre qui accompagne le gonflement des seins à une infection utérine. Mais il avoue cependant que la montée laiteuse, physiologique, peut s'accompagner d'une légère ascension qui ne dépasse pas 38°2. N'est-ce pas là une fièvre fonctionnelle? Nous le pensons et c'est, en effet, ce qu'enseigne M. Pinard.

FIÈVRES NUTRITIVES

Les fièvres nutritives, nous l'avons vu plus haut, résultent de la vie exagérée des tissus.

M. Bouchard donne comme exemple de fièvre nutritive celle que produit une émotion, un excès *de travail cérébral* chez un convalescent par exemple. Pour lui, cette fièvre n'est pas fonctionnelle; le fonctionnement cérébral peut en effet produire la congestion et élever la température de la face (Fasola) mais l'élévation de température du cerveau, autant qu'on peut en juger par l'expérimentation sur l'animal, est minime (Dorta), et elle ne peut suffire à produire la fièvre, étant donné le faible poids du cerveau par rapport à celui du corps (25/1000).

M. Bouchard admet donc que le travail intellectuel ne peut produire la fièvre qu'en surexcitant les différents centres de l'encéphale, particulièrement les centres thermogènes; tout l'organisme présente alors une nutrition plus active.

C'est une fièvre nutritive.

Fièvre par action générale de l'électricité. — Dans l'exemple précédent, les cellules étaient mises en activité par le cerveau; elles peuvent être influencées directement par une cause extrinsèque, comme l'électricité.

Celle-ci, d'après M. Bouchard, peut agir de plusieurs façons :

a. Quand elle produit la mort par une succession de décharges, celle-ci est précédée de convulsions, ou d'un état tétanique qui s'accompagnent d'élévation de température; l'animal en expérience meurt avec coagulation des matières albuminoïdes des cellules nerveuses.

b. On peut concevoir aussi une fièvre électrique par application du courant continu; celui-ci rencontrant une résistance, élève la température; mais pour obtenir une véritable fièvre, il faudrait de tels courants que les actions chimiques aux pôles rendraient l'expérience impossible.

c. Les courants alternatifs sinusoïdaux élèvent aussi la température : on sait que si les alternances deviennent très fréquentes, si elles dépassent 50 000 par seconde, ces courants ne sont plus dangereux, ils ne produisent ni douleur, ni contraction, on voit augmenter la consommation

d'oxygène, l'exhalation d'acide carbonique (d'Arsonval) et l'élimination d'urée (Gautier et Larat).

On n'a pas noté, il est vrai, d'élévation de température, mais comme les vaisseaux cutanés se dilatent et saignent abondamment quand on les incise, comme la sudation est active et que malgré ces modifications, la température ne s'abaisse pas, on doit admettre l'existence d'une légère fièvre. M. Bouchard admet que l'électricité ne peut agir dans ce cas qu'en influençant directement la nutrition.

Fièvres nerveuses. — Les fièvres nerveuses sont d'ordre nutritif, autrement dit, liées à l'exagération des phénomènes nutritifs, que celle-ci résulte d'une excitation centrale ou d'une excitation réflexe.

Fièvre émotionnelle. — Les mêmes causes qui, normalement, tendent à élever la température, mais n'y parviennent pas à cause de la vigilance du système nerveux régulateur et modérateur des réflexes, produisent dans certaines conditions l'hyperthermie. Chez les individus faibles ou affaiblis, chez ceux qui sont profondément débiles, chez les épuisés, chez ceux qui souffrent de maladies chroniques ou de maladies aiguës de longue durée, chez les convalescents, on voit survenir des accès ou des recrudescences de fièvre, pour des causes en apparence insignifiantes (Bouchard). Dans ces conditions, on peut observer de véritables fièvres émotionnelles. Le cas observé par M. Le Noir en est un remarquable exemple; un enfant de trois ans, effrayé par le thermomètre, se débat violemment pendant qu'on prend sa température rectale; le thermomètre monte à 45 degrés. L'instrument était connu et vérifié.

L'élévation diurne de température que nous avons étudiée prend parfois chez les nerveux des proportions excessives. C'est là aussi un type de fièvre nerveuse, c'est une fièvre réflexe.

Fièvre thermale. — M. Bouchard range aussi dans les fièvres réflexes, la fièvre thermale. Elle s'observe chez les personnes traitées sur place par des eaux de nature quelconque (sulfureuses, chlorurées sodiques fortes, indéterminées), pourvu qu'elles soient appliquées en bains chauds et prolongés, ou combinés avec une action mécanique. Cette fièvre qu'on a désignée aussi sous le nom plus général de crise thermale (de Ranse) se manifeste par une sensation de malaise, de courbature, avec céphalée, énervement, insomnie, excitation; la peau est sèche et chaude, les urines rares et foncées, le malade perd l'appétit, est constipé et présente du ballonnement du ventre. Il éprouve parfois des frissons erratiques; sa température s'élève un peu, de 1/2 à 1 degré en général, rarement de 2 degrés. Cette fièvre dure quatre à cinq jours puis cesse en laissant l'accoutumance. Elle serait due à l'excitation cutanée, car on ne saurait incriminer ni l'échauffement artificiel ni l'intoxication, ces eaux n'étant généralement pas ingérées. Toutefois les médecins hydrologues

sont loin de s'entendre sur la nature de ces accidents. Tandis que quelques-uns y voient un effet de réaction à l'égard de l'action thérapeutique des eaux (Ferras), d'autres ne veulent reconnaître dans ces accidents qu'un effet accidentel et inconstant du changement d'habitude, d'une mauvaise hygiène (exercice trop violent, alimentation trop abondante) (Boursier) ou d'une auto-intoxication intestinale (de Lavarenne).

C'est encore à la fièvre nerveuse qu'on a rapporté ces hyperthermies subites qu'on observe presque immédiatement après une opération importante comme la résection du genou (Ollier, Besançon); mais nous verrons plus loin qu'on peut incriminer aussi la résorption des liquides épanchés.

On y a rangé encore les fièvres qui accompagnent la colique hépatique ou néphrétique, les brûlures étendues en l'absence de toute septicémie (Hale White).

Chez les enfants, on observe des accès de fièvre à l'occasion d'une poussée dentaire, d'une émotion, d'une colique; Still les a décrits sous le nom de fièvres fonctionnelles par excitation périphérique; ce sont encore des fièvres nerveuses réflexes[1].

Fièvre de cause centrale. — La fièvre nerveuse peut être de cause centrale.

L'action thermogène des centres nerveux avait été soupçonnée par Hoffmann, Cullen, Hufeland, défendue par Georget.

Ollivier, Dugès, qui cherchèrent à localiser cette fonction, Rayer, Autenrieth et Kremer, Müller, Stilling, Heale, Wunderlich, voyaient dans les phénomènes physiques apparents de la fièvre, un indice certain du trouble du système nerveux. Depuis lors, des expériences multiples ont mis ce rôle en évidence.

M. J. F. Guyon, dans une remarquable étude clinique et expérimentale qui nous servira de guide, en a fait l'exposé et la critique.

L'action thermogène des centres nerveux qui peut déjà faire prévoir leur rôle dans la régulation thermique, ressort de faits cliniques et expérimentaux très nombreux.

Faits cliniques. — Fièvre par lésion pathologique des centres nerveux. — En 1837, Brodie rapporta l'histoire d'un homme qui, à la suite d'un écrasement de la moelle cervicale, eut une paralysie complète du tronc et des membres, et mourut après avoir présenté une température de 43°,9. Depuis cette époque, on a reconnu que toutes les maladies des centres nerveux peuvent, à un moment quelconque de leur évolution, coïncidant généralement avec un ictus plus ou moins grave, donner lieu à

(1) Mosso range dans la fièvre nerveuse, celle que produit *la saignée* (fièvre assurément complexe; car la saignée abondante réalise à la fois un trauma, un trouble mécanique circulatoire et un trouble dans l'hématopoïèse) et aussi l'élévation de température occasionnée par l'injection *de cocaïne* ou *de strychnine*; ces deux substances agiraient sur le système nerveux; car si au moyen du chloral, on supprime l'action nerveuse, on empêche l'élévation de la température.

une hyperthermie qu'atteignent rarement les infections les plus graves. On pourrait énumérer toutes les lésions des centres et même toutes les névroses; toutefois l'hyperthermie se montre plus particulièrement dans les traumatismes du cerveau (Billroth, Duret), les plaies de la moelle (Brodie, Th. Simon, Quincke, Frerichs) [1], dans les hémorragies cérébrales (Erb, Rosenstein, Charcot), dans les états apoplectiformes des tumeurs cérébrales (Ladame, Hanot), de la paralysie générale (Westphall), de la sclérose en plaques (Zenker, Joffroy) et du tabes; au cours des attaques auxquelles donnent lieu les vieilles lésions cérébrales (Charcot), enfin dans l'épilepsie et le tétanos.

Ces perturbations thermiques affectent plusieurs types étudiés plus spécialement dans l'apoplexie hémorragique par Charcot, Lépine, Briquebec et Durand, Bourneville, Hutin, Blaise; dans les traumatismes cérébraux par J. F. Guyon.

1° Le type le plus fréquent est le suivant : au moment de l'ictus, la température tombe de 1 à 1°,5 en une ou trois heures; puis, au bout de vingt-quatre heures environ, elle est revenue à la normale qu'elle dépasse généralement pour atteindre 38°,6, 38°,8, et retomber rapidement à 37 degrés après quelques oscillations; cette légère élévation thermique peut être considérée comme le résultat d'un effort de compensation après l'hypothermie initiale.

Telle est l'évolution quand le malade guérit.

2° Dans le cas contraire, la température, après avoir oscillé autour de 38 degrés, *période stationnaire* de Charcot, continue à monter, et pendant une courte période de un à deux jours, atteint 40, 41 degrés et plus, (*période agonique*).

3° Dans un autre type, la température monte d'emblée, ce qui est d'un mauvais pronostic, sans impliquer nécessairement la mort (J. F. Guyon).

L'état de mal épileptique élève aussi la température en quelques heures à 38 ou 38°,5 et dans les cas mortels à 40 ou 41 degrés. L'hyperthermie s'accompagne alors d'un délire plus ou moins accusé ou d'un coma plus ou moins profond; dans les deux cas, la langue se sèche, la région sacrée commence à se sphacéler; parfois apparaît une hémiplégie que l'autopsie n'explique pas.

Dans le tétanos, la température s'élève fréquemment à 41, 43 et 45 degrés même (Wunderlich).

On a donné de ces troubles les explications les plus variées; on a invoqué, suivant les circonstances, le développement de phénomènes de putréfaction, par arrêt d'action des centres nerveux, phénomènes auxquels s'ajoutent les processus normaux de combustion (température préago-

(1) Une observation récente de Lambotte donne les températures suivantes dans un écrasement de la moelle cervicale chez une femme vigoureuse. Une demi-heure après l'accident, la température est 36°,5; douze heures après, 39°; dix-sept heures après, 41°; vingt-quatre heures après, 42°,3. La malade mourut avec une température supérieure à 43° (*Presse médicale belge*, 1895, n° 59).

[L. GUINON.]

nique, Erb); on a incriminé l'inflammation secondaire, encéphalite (traumatismes, hémorragies), la méningite, l'épendymite. La réalité de ces inflammations n'est pas contestable dans beaucoup de cas (Pommeau, Hayem), mais elles peuvent manquer; et inversement, quand elles existent, la fièvre peut faire défaut. Les convulsions dont on a parlé aussi n'expliquent pas la fièvre; car si elles peuvent, à la rigueur, jouer un rôle dans l'épilepsie, le tétanos et certaines attaques épileptoïdes, elles manquent le plus souvent dans les autres affections.

On en peut dire autant des complications viscérales, si fréquentes dans le poumon, le foie, le rein, l'estomac (car il n'y a aucun rapport entre la gravité de ces complications et l'élévation de température), et de la fièvre traumatique considérée comme fièvre septique.

On ne saurait, dans ces cas si divers, invoquer qu'une complication : c'est le dérèglement du système nerveux central résultant de la lésion ; c'est le trouble profond des centres thermogènes dont l'expérimentation, comme nous allons le voir, tend à prouver l'existence.

Faits expérimentaux. — Fièvre par irritation mécanique des centres nerveux. — Les expériences, sur ce point, n'ont donné que déception et contradiction et, en effet, quand on pique, coupe, écrase, excise une partie des centres nerveux, il est difficile de dire si on stimule une fonction ou si on l'empêche. On supprime certains centres, mais on excite les centres voisins ou les conducteurs sous-jacents.

Ce qui est certain, c'est que parfois ces traumatismes élèvent la température et donnent l'apparence de la fièvre.

Les premières tentatives de Brodie, Chossat n'ont pas donné de grands résultats; toutefois ces auteurs ont constaté l'hypothermie en séparant la moelle du cerveau. Les recherches de Cl. Bernard, Budge, Brown-Séquard, Schiff, se rapportent seulement à la distribution locale du calorique. Eulenburg et Landois, Hitzig, montrent que l'extirpation de l'écorce au niveau du sillon crucial, élève la température du côté opposé du corps.

Mais les expériences suivantes ont plus d'importance. Tscheschichin, en séparant le bulbe de la protubérance exactement à leur limite, Brück et Gunther, en piquant cette région, provoquent une hyperthermie générale; le premier en conclut que le cerveau est modérateur des combustions, les seconds, que le bulbe accélère les combustions organiques, pouvoir jusque là réservé à la moelle proprement dite.

Naunyn et Quincke, peu de temps avant, avaient montré que si l'on a soin de protéger les animaux contre le refroidissement par l'enveloppement, la section et l'écrasement de la moelle provoquent l'élévation de température ; ils admettaient, en conséquence, que la paralysie de la moelle exagère la perte de chaleur par dilatation anormale des vaisseaux cutanés et augmente la production de chaleur dans les tissus. Pochoy, Rosenthal, Riegel, Parinaud contestèrent bientôt ces expériences [1].

[1] Regnard, Pflüger ont montré que les animaux soustraits à l'influence du système nerveux central par la section de la moelle par exemple, se comportent comme les animaux à sang

Schreiber expérimente un des premiers sur le cerveau; il obtient l'hyperthermie par la piqûre en différents points, l'animal en expérience étant protégé contre le refroidissement. Wood, en détruisant des deux côtés les circonvolutions qui limitent en arrière le sillon crucial, produit une hyperthermie généralisée; il en conclut que cette région a une influence modératrice sur la thermogenèse; c'est un appareil d'inhibition de la chaleur qui agit sur les centres en rapport avec lui.

Mais les expériences ultérieures tendent, au contraire, à attribuer au cerveau un rôle tout opposé: telles sont celles de Richet qui, piquant ou cautérisant la partie antérieure du cerveau à égale distance du rebord orbitaire et de la scissure inter-hémisphérique, obtient une hyperthermie qui dure plusieurs jours avec augmentation de l'absorption d'oxygène, et de l'élimination d'acide carbonique et d'azote (1).

Aronsohn et Sachs, Ott s'efforcent de localiser les centres qui ont une action sur la température; ce dernier distingue six centres thermiques dans chaque hémisphère, deux corticaux et quatre basaux. « Les deux premiers, dits centres crucial et sylvien, paraissent être des centres *thermotaxiques*; leur destruction provoque une hypothermie relative; les autres centres, situés à la base du cerveau, sont proprement *thermogénétiques;* leur excitation élève la température. Il y aurait ainsi un antagonisme entre ces deux groupes » (Guyon).

Ces conclusions n'ont pas été confirmées par Baginsky, Lehmann, Girard, Sawadowski (2); aussi se trouve-t-il des physiologistes comme Mosso, pour nier la localisation des fonctions thermogènes. D'après J. F. Guyon, l'élévation de température ne se produit que si les excitations (piqûres) portent sur le noyau caudé, la couche optique, le corps calleux et le trigone; encore faut-il que la piqûre atteigne les limites des ventricules; et peut-être l'élévation thermique n'est-elle qu'une action réflexe exercée sur le bulbe et la moelle par l'excitation des parois ventriculaires.

Quelle que soit l'explication, il n'en reste pas moins acquis, que l'excitation cérébrale donne la fièvre, et l'on conçoit ainsi la possibilité de la fièvre dans les maladies nerveuses.

Fièvre hystérique. — Existe-t-il une fièvre hystérique?

Beaucoup de bons esprits n'hésitent pas à l'admettre. « L'hystérie n'est-elle pas la névrose universelle? elle produit tous les troubles dans

froid, c'est-à-dire que chez eux les combustions augmentent avec la température extérieure et diminuent quand celle-ci s'abaisse.

(1) L'excitation du système nerveux peut modifier considérablement la température de l'animal hibernant. R. Dubois, par des excitations centripètes diverses, voit la température centrale de la marmotte s'élever en deux à trois heures d'une trentaine de degrés.

(2) Reichert admet : 1° des centres automatiques thermogènes dans la moelle; 2° des centres cruciaux et sylviens thermo-inhibiteurs; 3° des centres thermo-accélérateurs dans le noyau caudé et le bulbe; 4° il n'admet pas de centres dans les couches optiques. Dans un second travail, il localise presque exclusivement les centres thermogènes cérébraux dans le corps strié et la protubérance (*Univers. med. Magaz.*, février 1894, n° 5, p, 505).

[L. GUINON.]

le domaine psychique, sensitif ou moteur; elle active ou supprime les fonctions les plus variées, elle donne le délire le plus violent ou la stupeur et le coma, les hallucinations visuelles les plus vives ou la cécité, les douleurs les plus intenses ou l'insensibilité la plus absolue, les convulsions et la contracture ou la paralysie; elle active ou ralentit le cœur, elle contracte les vaisseaux jusqu'à la dénutrition, ou les distend jusqu'à l'hémorragie; elle excite, supprime ou altère les sécrétions. » (Bouchard).

Elle agit même sur les phénomènes intimes de la vie; on voit en effet les vomissements hystériques coïncider avec l'oligurie ou l'anurie, avec la diminution de l'excrétion d'urée et de l'acide carbonique. Pourquoi la névrose ne pourrait-elle pas produire la fièvre, c'est-à-dire l'élévation de température avec augmentation des oxydations? On ne voit aucune objection sérieuse. Et cependant quand on analyse nombre de cas de fièvre hystérique, on voit qu'ils ne sont autre chose que les fièvres déjà décrites, d'origine *musculaire*, *convulsive*, *sécrétoire*, *émotive*, *intellectuelle*.

Certes, il faut avant tout éliminer les cas de simulation (Du Castel, Bouchard), ceux où la température atteignit des hauteurs invraisemblables (Teale, Jacobi) et nombre d'erreurs de diagnostic avouées ou inavouées, ou de cas fort discutables comme la pseudo-fièvre typhoïde observée par Rigal. Après cela, il restera encore des faits que les auteurs classent en deux groupes.

Dans le premier groupe, la fièvre est l'unique symptôme (Barié, Debove); elle se prolonge pendant des semaines ou des mois, oscillant de 37 à 41 degrés; cependant l'intégrité des fonctions paraît absolue, les malades maigrissent peu ou pas, ou même engraissent (Affleck) puis guérissent brusquement sans phénomène critique; il semble que l'appareil régulateur soit réglé à deux ou trois degrés plus haut que la normale. Il faudrait prouver que les déchets organiques dans ces conditions n'augmentent pas; mais les documents sur ce point font défaut; toutefois, dans une observation de Santangelo Spoto l'urine présentait des caractères très analogues à ceux que Gilles de la Tourette et Cathelineau ont observés après les paroxysmes hystériques (diminution du volume des urines, de la quantité du résidu fixe de l'urée et des phosphates avec inversion de leur formule) mais avec cette différence que la quantité était augmentée. Ces cas sont assez rares; nous en avons observé deux pour notre part qui nous ont paru indiscutables et que rien ne pouvait expliquer en dehors de la névrose [1].

Dans le second groupe, beaucoup plus vaste, la fièvre accompagne des phénomènes hystériques qui simulent une affection viscérale comme la *méningite* (céphalée, hyperesthésie, photophobie, vomissements, lenteur

[1] Récemment, M. Duvernet a publié un cas de fièvre nerveuse, chez une femme non hystérique (en apparence). Cette fièvre qui atteignit jusqu'à 42 et même 43 degrés à plusieurs reprises, dura plusieurs mois; elle descendait tous les matins à 38 degrés et quelques dixièmes. Ni les médicaments, ni le régime, ni les voyages ne modifièrent cette fièvre, l'état général fut d'ailleurs respecté.

et irrégularité du pouls, raie méningitique) ou une *affection grave du poumon* (congestion pulmonaire avec hémoptysie, tachypnée, tachycardie, point de côté [Lorentzen], une péritonite [Putnam, Jacobi]).

En somme, l'interprétation de ces faits reste obscure; ou il s'agit d'une véritable fièvre, par excitation des centres thermiques cérébraux, ou ce n'est qu'une hyperthermie sans fièvre, c'est-à-dire avec production normale de chaleur, la perturbation portant seulement sur la perte de calorique qui serait diminuée.

On a décrit aussi une *fièvre par suggestion* (Debove); certes la suggestion produit nombre de troubles : paralysies, contractures, hyperesthésies, hallucinations, troubles vasculaires même, mais entre ces accidents et la fièvre, c'est-à-dire le trouble de la nutrition, il y a une grande différence : la température peut s'élever après une séance de suggestion, mais n'est-ce pas sous l'influence de l'ennui, de la fatigue, de la contrainte? Ce qui le prouverait, c'est que le même expérimentateur voulant produire l'hypothermie n'y est pas arrivé ou a élevé la température.

FIÈVRES TOXIQUES

Fièvres par hétéro-intoxication. — Les intoxications, quelle que soit leur origine, peuvent modifier la température, c'est un fait certain; mais l'expérience a donné des résultats très différents; ils varient en effet, suivant la dose et le mode d'introduction du poison, le sujet choisi pour l'expérience; enfin l'intervention de causes contingentes comme le trauma, et même le moment où a été évaluée la température modifient les résultats. En effet, toute substance qui agit sur la température produit, comme le dit très justement M. Roger, une action primaire qui est suivie d'une action secondaire faisant varier la colonne thermométrique en sens inverse.

C'est ainsi que le sublimé d'après Mauser, l'acide phénique d'après Volkmann, élèveraient la température à fortes doses. Des observations nombreuses ont prouvé, au contraire, que l'acide phénique produit l'hypothermie; M. Bouchard par deux observations déjà rapportées (p. 6), M. Roger par une troisième contenue dans la thèse de Rouquès, ont montré que la période d'hypothermie est suivie d'une période d'ascension compensatrice qui peut donner lieu à une interprétation erronée et faire croire à une hyperthermie d'emblée. Il est bon d'ajouter aussi que toute intoxication à la période agonique abaisse la température. Enfin, autre cause d'erreur, l'agitation de l'animal en expérience ou son immobilité agissent en sens inverse pour produire des modifications qui ne sont pas négligeables[1].

[1] L'immobilité fait baisser la température dans des proportions très marquées; aussi est-il indispensable, dans les recherches de ce genre, de ne jamais attacher les animaux sur lesquels on opère. Il faut tenir compte encore de la température ambiante et de la déperdition de cha-

Les poisons, quels qu'ils soient, peuvent élever la température par trois procédés principaux : en mettant en jeu les centres de calorification, en activant les combustions organiques, enfin indirectement, en provoquant des convulsions (Roger).

Le règne **minéral** ne fournit pas de poisons franchement thermogènes. Toutefois l'injection d'eau distillée en grande quantité dans les veines donne la fièvre, comme nous le verrons plus loin (Stricker et Albert). On trouve surtout cette action dans le règne végétal.

Poisons végétaux. — Certaines substances, comme la strychnine, l'ésérine, élèvent la température, surtout par les convulsions qu'elles produisent (nous avons vu sur ce point l'opinion contradictoire de Mosso) : la nicotine, la santonine et la picrotoxine agissent de même. L'hyperthermie strychnique peut monter jusqu'à 42, 43, 44 degrés, mais à la période de paralysie qui suit les convulsions, la température s'abaisse beaucoup au-dessous de la normale. La digitale, la cocaïne élèvent la température de la surface du corps, mais diminuent la température centrale (Ackermann, Ch. Richet). La morphine, l'atropine à faible dose élèvent la température rectale ; à dose forte, elles l'abaissent (Robert, Oglesbey, Demarquay et Leconte). Peut-être ces différences tiennent-elles aux variations de la pression artérielle : si celle-ci augmente, la température rectale s'élève, si elle diminue, la température rectale diminue.

Le curare, à petite dose, chez l'homme, produit une véritable fièvre jusqu'à 40 degrés (Bernard, Voisin et Liouville). Chez les animaux, l'immobilisation produite par ce poison produit l'hypothermie, mais à condition qu'on emploie de très petites doses.

La pilocarpine élève la température de 0°,5 à 1 degré avant de produire la sudation, puis elle l'abaisse de 0°,2 pendant la transpiration. Ces résultats sont d'ailleurs contestés. La caféine, à dose moyenne, élève la température de 0°,6, et, à dose forte, de 1 degré à 1°,5.

Poisons animaux. — La plupart des humeurs et des tissus d'un animal, injectés à un individu de la même espèce ou d'une autre espèce, par voie sous-cutanée et surtout par voie veineuse, élèvent sa température.

Sang. — Nombre d'expérimentateurs ont étudié l'action du sang ou de ses parties constituantes. Presque tous ont reconnu son action thermogène ; ainsi agit le sang humain injecté à l'homme (Roussel), le sang d'agneau injecté au chien (Müller, Hayem), le sang de veau injecté à l'homme. Liebreicht (de Liège) élève à 42°,5 la température d'un chien, en faisant passer directement son sang d'une artère dans une veine : mais il faut tenir compte des conditions d'antisepsie probablement insuffisantes

leur qui en est la conséquence ; pour éviter cette cause d'erreur, Gottlieb maintient les animaux dans une étuve réglée à 31-32 degrés : dans les conditions physiologiques, leur température reste constante. (Roger.)

à cette époque (1875) et de l'importance du trauma, puisqu'il s'agissait des vaisseaux cruraux et carotidiens.

La voie d'introduction importe peu : les effets thermogènes se manifestent après l'injection sous-cutanée, après l'injection veineuse et aussi quand on injecte le sang dans une grande séreuse, le péritoine ou la plèvre comme l'ont de nouveau démontré dernièrement de Rouville et de Delezenne; l'ascension thermique débute plus ou moins vite après l'injection; elle atteint son maximum généralement au bout de cinq heures, puis elle descend progressivement jusqu'à la normale, dix heures environ après l'injection.

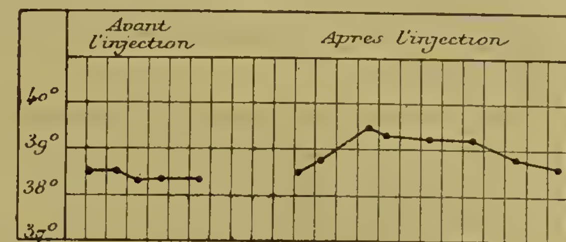


Fig. 4. — Courbe thermique chez le lapin. Injection de sang dans le péritoine. (D'après de Rouville et Delezenne.)

Il y a cependant quelques faits contradictoires : ainsi, M. Hayem, injectant à un chien *du sang défibriné* prélevé sur le même animal ou un autre de même espèce, a observé un abaissement de température (qu'on pourrait peut-être, comme le propose Rouquès, attribuer au refroidissement subi par le sang pendant la défibrination). En effet, d'après Roger, le sang *artériel* d'un chien ou d'un lapin injecté immédiatement, avant toute altération, *dans les veines* d'un lapin, provoque une hypothermie de 0°,2 à 0°,6 qui dure de trente minutes à deux ou trois heures, après quoi la température revient à la normale et y reste; au contraire avec du *sang artériel défibriné*, la température après s'être abaissée légèrement remonte bien au-dessus de la normale et l'hypothermie dure plusieurs heures. Le sang *veineux* seul produirait des effets thermiques.

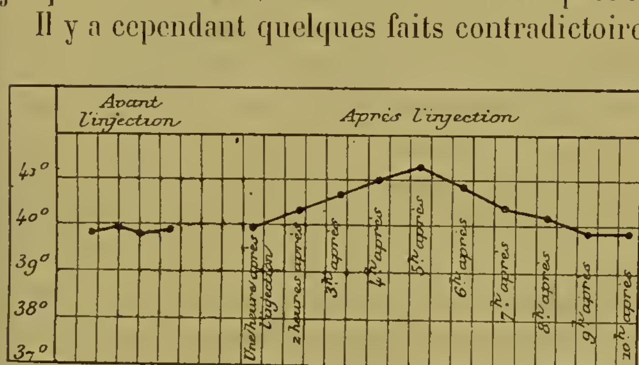


Fig. 5. — Courbe thermique chez le chien. (D'après Rouville et Delezenne.)

Sérum. — Le sérum agit comme le sang et souvent même plus fortement que lui. Chez l'homme, la sérothérapie antidiphtérique a permis d'étudier ses effets qui semblent peu différer (à ce point de vue) de ceux du sérum normal; on voit parfois, mais de façon très inconstante, la température s'élever dans les heures qui suivent l'injection de 0°,5 à 1 degré et plus, puis tomber rapidement; ce phénomène est indépendant de l'antitoxine car M. Sevestre l'a observé aussi en injectant à des enfants atteints d'angine, du sérum de cheval non immunisé.

[*L. GUINON.*]

Le sérum de chien ou de lapin, injecté au lapin, élève la température de 0°,5 à 1 degré; chauffé à 68 degrés, il conserve sa propriété (Roger, Mairet et Bosc).

On obtient encore des effets thermogènes en injectant la sérosité des caillots, une solution d'hémoglobine (Köhler), le liquide d'hydrocèle (Billroth), le lait.

Quelle est, dans le sang, la substance qui produit l'élévation de température? Nous aurons plus loin à discuter cette question à propos de la fièvre aseptique des blessés.

On a invoqué le ferment de la fibrine (Hammerschlag). M. Roger ne l'admet pas, car le chauffage qui détruit le ferment ne modifie pas les résultats; il faudrait l'attribuer, d'après lui, à des substances qui n'existent pas toutes formées dans le sang, mais qui y prennent naissance avec la plus grande facilité, car il suffit de défibriner du sang artériel pour qu'il devienne thermogène (Roger).

Ces actions varient d'ailleurs avec les sujets en expérience et (on ne saurait trop le répéter), dans ce cas comme pour toutes les autres variétés de fièvre, l'état pathologique et l'état nerveux du sujet ont une très grande importance; c'est ainsi que les solutions salines désignées improprement du nom de sérums artificiels et qui n'ont pas d'action thermogène chez les sujets sains, provoquent l'élévation de température chez les enfants tuberculeux (Hutinel) et chez les malades atteints de sciatique (Debove).

Extraits d'organes. — MM. Roux et Chamberland ont obtenu la fièvre, en 1888, avec l'extrait alcoolique de rate charbonneuse et de rate saine.

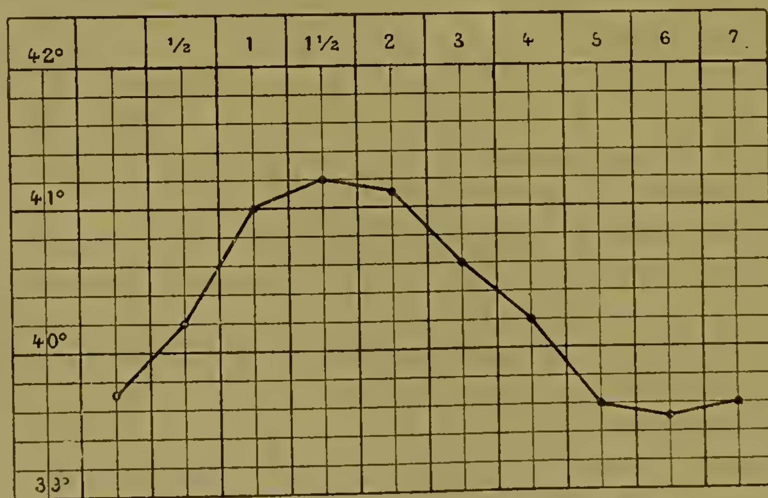


Fig. 6. — Muscle frais pris immédiatement après la mort.

M. Lépine a montré, en 1889, qu'en produisant dans l'uretère d'un chien une contre-pression au moyen d'un manomètre rempli d'eau salée stérilisée (solution physiologique à 0,7 pour 100) jusqu'à ce que la sécrétion cesse, on produit de la fièvre; or, elle ne résulte pas de l'anurie puisque celle-ci produit l'hypothermie, mais de la résorption de la substance du

rein. M. Lépine en a fait la preuve en injectant au chien l'extrait aqueux de rein normal écrasé à froid dans la solution salée à 0,7 pour 100.

C'est en procédant de la même façon sur le lapin ou par l'injection à l'homme qu'on a pu prouver l'action thermogène du corps thyroïde

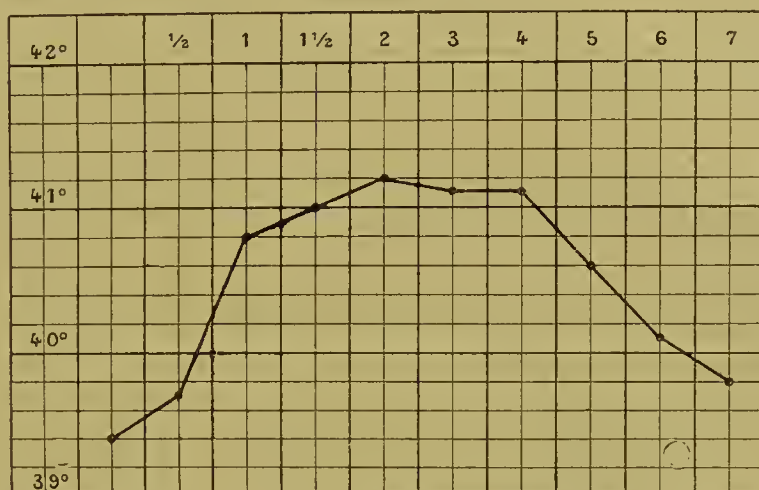


Fig. 7. — Muscle pris une heure après la mort.

(Charrin et Bouchard), des capsules surrénales (Charrin), du poumon, du foie (Rouquès), du tissu musculaire ([1]). En injectant à un lapin du bouillon de viande ordinaire qui n'est qu'un extrait de muscle, Charrin et Ruffer ont obtenu, avec 15 centimètres cubes par kilogramme, un accès de fièvre qui dura neuf heures. M. Roger, injectant l'eau de lavage à froid d'un muscle frais pris immédiatement après la mort, obtient une élévation de température qui atteint 1°,5 et qui dure cinq heures (fig. 6).

Pris une heure après la mort, le muscle donne une ascension pareille, mais plus prolongée (fig. 7).

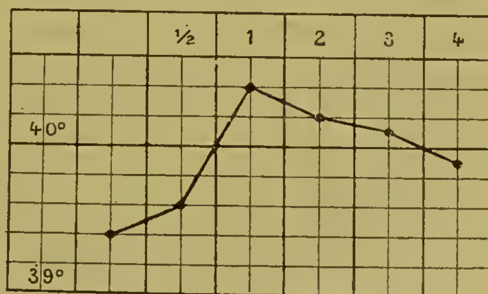


Fig. 8. — Muscle faradisé.

Soumis à la faradisation après la mort de l'animal, il donne une élévation et une durée moindres (fig. 8).

Urine. — L'urine peut être considérée comme réunissant les propriétés physiologiques des organes précédents. Toutefois elle a une action hypothermisante qui n'appartient qu'à elle. Mais M. Roger a découvert que cet effet n'est que passager et qu'il fait place à une hyperthermie secondaire qui est souvent très marquée et persiste pendant plusieurs

([1]) Les propriétés thermogènes du liquide testiculaire affirmées par M. Daremberg sont contestées par M. Hénocque.

heures. Il a pu séparer la substance hypothermisante de la thermogène : les matières précipitées par l'alcool abaissent la température ; les matières solubles l'élèvent.

Comme on le voit par les tracés ci-dessous, en injectant dans les veines une quantité d'urine préalablement chauffée à la température du

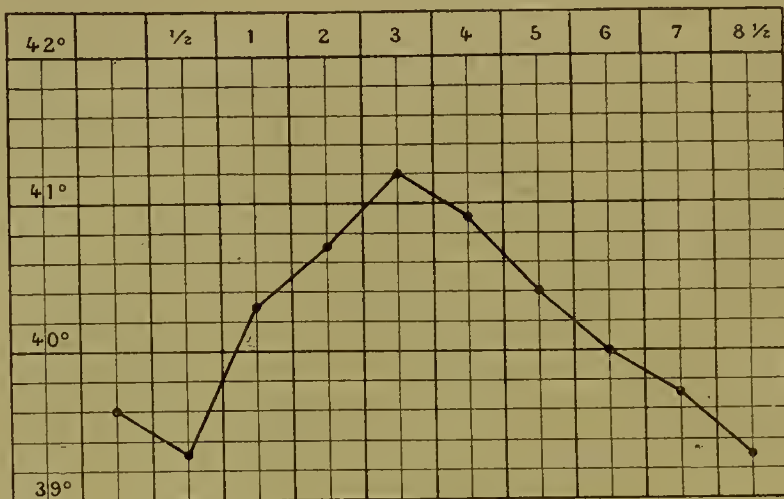


Fig. 9. — Urines du jour. (D'après Rouquès).

corps (10 à 50 centimètres cubes par kilogramme) on obtient d'abord un abaissement de 0°,4 à 1 degré au-dessous du chiffre initial ; une heure environ après l'injection, quelquefois plus tard, la température atteint la normale ; vers la troisième ou quatrième heure, elle la dépasse de 1°,5 à

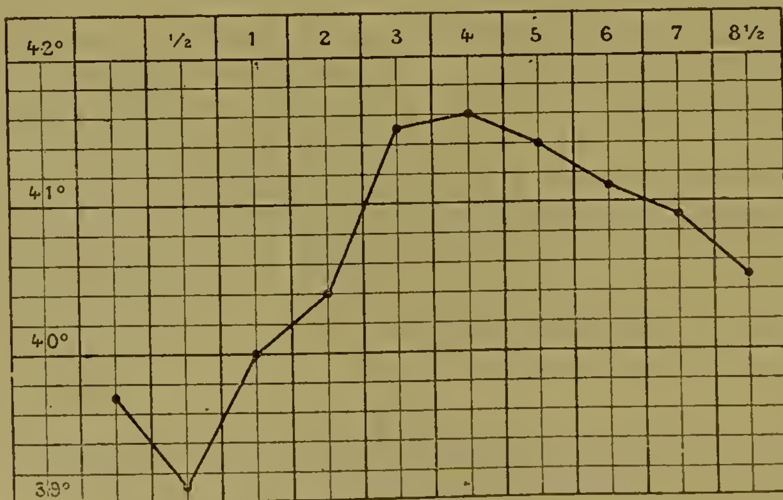


Fig. 10. — Urines de nuit. (D'après Rouquès).

2 degrés, puis descend assez rapidement et atteint la normale vers la sixième ou la huitième heure.

Les urines émises pendant le jour (fig. 9) sont moins thermogènes que les urines émises pendant la nuit (fig. 10).

Les urines émises après un jour de travail sont plus thermogènes que celles d'un jour de repos. Certaines urines pathologiques sont très thermogènes, telles sont celles de la pneumonie, de l'infection pyocyanique (Charrin et Ruffer), des phtisiques (Bouchard).

De tout cela on peut conclure que la vie de l'organisme, des cellules, crée des substances capables d'élever la température, que ces substances se retrouvent dans l'urine et qu'elles y sont d'autant plus abondantes que la vie est plus active.

Quelle en est la nature?

Elles sont probablement multiples. Le corps pyrétogène que M. Binet a isolé de l'urine des phtisiques [1] nous est mal connu et fait défaut dans l'urine normale.

M. Roger s'est efforcé de synthétiser tous les faits précédents pour fonder une théorie de la régulation thermique et de la fièvre. Il remarque que le sang veineux contient une substance thermogène volatile qui manque dans le sang artériel et s'élimine par le poumon (comme le prouve l'action thermogène de l'eau provenant de la condensation de l'air expiré); que le sang artériel contient une substance hypothermisante existant aussi dans le sang veineux où elle est masquée par la précédente; que cette substance s'élimine par le rein; enfin, qu'il y a une autre matière thermogène, faisant défaut dans le sang total, mais apparaissant dans le sang défibriné et dans le sérum et qui probablement prend naissance au niveau des reins pour passer dans l'urine.

Voici comment on pourrait comprendre l'action régulatrice de ces substances. Le froid, en activant la sécrétion rénale, favorise l'élimination de la matière hypothermisante et entrave l'exhalation de la substance volatile thermogène, ce qui permet à l'animal de résister au froid. La chaleur a l'effet inverse, en favorisant l'élimination de la substance volatile thermogène, diminuant la sécrétion rénale et par conséquent l'élimination de la substance hypothermisante. Ces mêmes faits permettraient de comprendre, dit M. Roger, « la cause de l'hyperthermie asphyxique, et pourquoi l'urémie entraîne le plus souvent l'abaissement de température, mais peut déterminer quelquefois un résultat inverse. Enfin, la facilité avec laquelle se produit la substance thermogène non volatile doit faire admettre qu'elle prend naissance dans un grand nombre

(1) Pour obtenir cette substance, on verse un litre d'urine dans un grand verre à pied. On acidule par l'acide phosphorique; on ajoute 1 à 2 centimètres cubes d'une solution concentrée de chlorure de calcium; puis on neutralise par l'eau de chaux et un peu de lessive de soude jusqu'à l'apparition d'un précipité floconneux. On laisse déposer ce précipité, on le décante, puis on le reçoit sur un filtre. On le lave à l'alcool fort, on le sèche, et on le laisse macérer dans la glycérine (10 à 12 centimètres cubes) pendant deux à trois jours. On filtre. Si l'on ajoute à l'extrait glycérique 4 à 5 volumes d'alcool, il se fait un précipité floconneux qui, recueilli sur un filtre, se redissout dans l'eau.

On peut employer pour les injections, soit l'extrait glycérique étendu d'eau 1/5, 1/7, 1/10, soit la solution aqueuse du précipité floconneux.

Une courte ébullition ne détruit pas l'activité de la substance thermogène (P. Binet, *Acad. des Sc.*, 27 juillet 1891).

de circonstances et notamment au cours des maladies fébriles. Et, en effet, le sang artériel des animaux fébricitants, contrairement au sang normal, est thermogène. »

Tout cela ne nous renseigne pas encore sur la nature des matières pyrétogènes dues à la nutrition ou à ses troubles. Nous pouvons cependant accepter que la rétention de ces matières dans l'organisme peut causer la fièvre.

C'est le groupe des fièvres par auto-intoxication.

Fièvres par auto-intoxication. — Ce groupe entrevu par Gangolphe, Billroth, Courmont, Montalti, a été constitué par M. Bouchard et bien étudié par M. Rouquès.

Fièvre aseptique des blessés. — *Fièvre par nécrose aseptique.* — On observe parfois chez les blessés des élévations de température que ne peuvent expliquer ni le choc nerveux, ni la septicémie. Cela se voit particulièrement dans certaines fractures sous-cutanées, après les contusions du 1er ou du 2e degré, c'est-à-dire avec ecchymose ou épanchement de sang, après les contusions suivies de sphacèle aseptique; dans le cours des épanchements sanguins articulaires (hémarthroses), et pleuraux (hémothorax) des contusions rénales, après certaines lésions expérimentales telles que la section sous-cutanée des vaisseaux (Angerer, Pillon). La fièvre apparaît peu de temps après le trauma, en général le premier jour; elle dure un ou deux jours, parfois dix et quinze jours, avec des oscillations atteignant jusqu'à 38-39 degrés le soir; si l'on en croit Volkmann, elle ne s'accompagne pas des malaises ordinaires de la fièvre (Demisch, Gangolphe et Josserand).

Les chirurgiens frappés de ces phénomènes en ont donné des explications variées : intoxication par le pansement (Sonnenbürg et Küster), excitation des nerfs centripètes comme dans l'expérience de Cl. Bernard sur le sabot du cheval, expérience d'ailleurs mal interprétée, comme l'ont prouvé les expériences de Brener et Chroubach; fièvre réflexe de Bowlby; exagération de l'activité nutritive pour subvenir à la réparation des tissus et à la formation du cal (Demisch); toutes théories insuffisantes ou physiologiquement inacceptables; on a admis encore le rappel d'une maladie fébrile préexistante, *fièvre épi-traumatique* de Verneuil et Maunoury.

La théorie de *la résorption* dont Pillon a récemment rassemblé tous les éléments paraît répondre à tous les faits. En effet, un point est commun à tous les cas; c'est l'existence d'un épanchement sanguin ou de débris de tissus altérés dans le foyer traumatisé[1]; leur résorption ne peut-elle expliquer la fièvre? Le pouvoir thermogène des tissus déjà amplement démontré permet de l'affirmer. Mais quelle est la substance

(1) Riedel a remarqué que la fièvre qui s'observe dans les fractures simples s'accompagne souvent de l'apparition dans les urines de cylindres et quelquefois d'albumine; il attribue ce fait à la résorption du sang.

pyrétogène? Est-ce la leucine comme l'a pensé Billroth, ou cet histozyme isolé par Schmiedberg (Billroth, Winiwarter), ou le fibrin-ferment de Schmidt, ou le ferment sorti des globules blancs? Quelques auteurs attribuent en effet la fièvre aseptique à la destruction d'un grand nombre de globules, mettant en liberté une grande quantité du fibrin-ferment que A. Schmidt et ses élèves ont trouvé dans le sang des fébricitants; le fibrin-ferment, même en petite quantité dans le sang, donne la fièvre et celle-ci est l'effet de la réaction de l'organisme contre le ferment (Edelberg).

Schnitzler et Ewald, après avoir incriminé la nucléine mise en liberté par la dégénérescence des noyaux des cellules, et qui existe en effet dans les hématomes, attribuent la fièvre à la résorption des albumoses qu'on trouve aussi dans les épanchements de sang et dont l'action thermogène est connue.

M. Pillon[1] a soutenu récemment que la fièvre aseptique est due à la sécrétion des globules blancs vivants ou altérés, contenus dans les liquides épanchés; il base cette théorie : 1° sur l'observation d'une hyperthermie considérable coïncidant avec la présence de leucocytes en très grande abondance dans un épanchement; 2° sur ce fait expérimental que l'injection de leucocytes vivants en solution salée, à un lapin, lui donne la fièvre.

Ce qui est certain, c'est que les sécrétions ou produits de destruction des globules blancs sont pyrétogènes, et que les globules rouges contiennent au moins une substance thermogène, l'hémoglobine (Castellino, Laurent), c'est enfin que la nutrition viciée des tissus traumatisés engendre une substance pyrétogène.

Cela ressort particulièrement de l'étude des gangrènes aseptiques par *oblitération artérielle*, spontanée ou expérimentale (Gangolphe, Cour-

(1) M. Pillon (*Soc. de biol.*, 9 mars 1896) a étudié expérimentalement la fièvre traumatique en faisant à des cobayes et à des lapins des traumatismes variés; il a pu, de ses expériences, tirer les conclusions suivantes :

1° Pour les traumatismes égaux en intensité et intéressant des régions identiques, le degré de l'hyperthermie varie d'un animal à un autre de la même espèce;

2° Il n'est pas toujours dans un rapport direct avec l'étendue des tissus lésés, avec le nombre des éléments anatomiques troublés dans leur vitalité;

3° Il ne dépend pas toujours du volume de l'épanchement sanguin;

4° De tous les traumatismes, les fractures sous-cutanées semblent être ceux qui engendrent le plus constamment la fièvre;

5° L'âge de l'animal, le volume de l'os, le siège de la fracture n'ont pas d'influence absolue sur l'élévation de la température;

6° Les épanchements sanguins intrapéritonéaux aseptiques peuvent donner lieu à une hyperthermie de 1 degré environ pendant vingt-quatre heures chez les cobayes;

7° Les conditions qui semblent intervenir dans la genèse de l'hyperthermie sont : Le pouvoir d'absorption variable avec chaque tissu; la composition des liquides du foyer traumatique, le degré d'irritation des tissus lésés, l'intensité de la réaction locale : diapédèse, phagocytose, etc. Ce dernier facteur paraît jouer un rôle important comme le semblent prouver deux observations cliniques. Les liquides épanchés ne seraient-ils pas doués d'un pouvoir chimiotaxique nettement positif, et les globules blancs attirés en masse ne seraient-ils pas capables de sécréter des produits pyrétogènes susceptibles d'engendrer la fièvre traumatique aseptique? (Voir aussi : *Presse médicale*, 27 mars 1897, n° 25, p. 158). C'est par la mise en liberté des produits leucocytiques que pourrait s'expliquer l'action de certains corps destructeurs introduits dans le sang.

mont). La fièvre qu'on observe en pareil cas diminue à mesure qu'augmente la mortification des tissus; elle cesse quand la nécrose est complète: la matière thermogène est donc fournie par les cellules en voie de désintégration. De même, la *nécrose testiculaire* produite chez le bélier par l'opération du bistournage est aseptique; et dans les conditions ordinaires elle est apyrétique (Chauveau). Mais si l'on produit la nécrose au moyen d'une ligature jetée en masse sur le cordon et ses enveloppes, comme l'a fait M. Courmont, tout en gardant la faculté de pouvoir rétablir la circulation, on voit apparaître une hyperthermie considérable quand on enlève la ligature; à ce moment on jette dans la circulation les produits de la nécrose et la fièvre cesse quand la résorption est complète.

Les *athéromateux* présentent parfois des accès de fièvre subits qu'on peut avec apparence de raison attribuer à la mise en circulation de matière athéromateuse évacuée d'un foyer artériel rompu.

Il y a là une analogie bien proche entre les effets de la vie des cellules et ceux de la vie des microbes que nous étudierons bientôt (Henrijean, Charrin, Rouquès).

Donc, la nutrition cellulaire est hyperthermogène, quand elle est suractivée (fièvres nutritives), quand elle aboutit à la destruction des tissus (fièvres aseptiques des nécroses), enfin quand elle est simplement viciée par un trouble diathésique ou acquis qui entraîne la production dans l'organisme de substances toxiques [1]; la fièvre mérite bien alors le nom de fièvre par auto-intoxication.

Telles sont : *la fièvre goutteuse, la fièvre des chlorotiques, la fièvre du surmenage, la fièvre urémique, la fièvre du cancer* (carcinose miliaire aiguë).

La **fièvre goutteuse**, étudiée par M. Bouchard en 1867 et dans ses leçons de 1879, est due à l'effort de l'organisme pour éliminer l'acide urique accumulé.

La **fièvre de la chlorose** signalée par Lépine en 1876, a été étudiée par H. Mollière (1882-1884) et Leclerc (1885); elle affecte des formes variées :

a. La plus commune est un état fébrile peu intense avec de légères oscillations qui ne dépassent pas 1 degré;

b. Un autre type est caractérisé par des exacerbations plus ou moins régulières pouvant atteindre 39°,6 à 39°,8, plus souvent limitées aux environs de 38 degrés;

c. Enfin le type dit inverse, présente une ascension matinale (Jaccoud, Mollière, Leclerc).

[1] Lorsque la nutrition et la désassimilation sont imparfaites, dit M. Gautier, des substances extractives incomplètement oxydées se forment dans les tissus et en particulier dans les globules blancs et provoquent (en certains cas), à un haut degré, les phénomènes de la fièvre (Gautier, *Les toxines*).

Cette fièvre résiste beaucoup aux bains réfrigérants; elle évolue comme la chlorose et guérit quand celle-ci s'améliore. Quelle est sa nature? On a dit qu'elle est la marque d'une fausse chlorose, qu'elle est de nature hystérique (réfuté par Leclerc dont pas une malade sur trente n'était hystérique), qu'elle est liée à la croissance (mais les chlorotiques ont souvent cessé de croître), qu'elle est due à l'excitation des centres thermogènes par le sang anoxémié, théorie inacceptable si l'on remarque que des anoxémies beaucoup plus marquées, celle des altitudes par exemple (P. Bert, Jourdanet), ne donnent pas d'élévation de température. L'anémie expérimentale très accentuée peut produire la fièvre. Mosso l'obtient en retirant au chien la moitié ou les quatre dixièmes de son sang; cette fièvre apparaît généralement pendant la saignée, elle ne dépasse pas alors quelques dixièmes de degré; elle est bientôt remplacée, quand la saignée est finie, par un léger abaissement, puis elle monte lentement, avec des frissons, et elle reste élevée les jours suivants. Mais il n'y a aucun rapport entre cette anémie brutale et énorme et l'anémie progressive des chlorotiques. On peut admettre que la fièvre chlorotique est due à l'accumulation des matières pyrétogènes provenant du trouble nutritif qui constitue la chlorose et dont l'élément principal est une destruction globulaire énorme.

Ughetti émet une opinion analogue : dans tous les cas où il y a altération rapide des globules rouges ou « hémolyse » lente, mais considérable, l'hyperthermie apparaît; l'hémoglobinurie paroxystique est un exemple du premier cas, la chlorose du second.

La fièvre de surmenage, dont M. Marfan a fait l'histoire dans le premier volume de ce Traité, reconnaît assurément une pathogénie complexe. Dans certains cas, chez un sujet débile, insuffisamment entraîné, elle n'est qu'une fièvre nerveuse; ce qui le prouve, c'est que le même travail, chez le sujet devenu plus fort, ne détermine pas de fièvre. Dans d'autres cas, elle peut n'être qu'une forme de la fièvre musculaire que nous avons déjà étudiée. Enfin dans ses formes intenses, elle est liée à la production et à la rétention des matériaux de désassimilation de qualité et de quantité anormales; elle est bien alors un effet de l'auto-intoxication comme le prouve l'état des urines et particulièrement de leur toxicité (Bouchard, Roger, Tissier et Bergonié). Elle commence donc par la fièvre nerveuse ou la fièvre musculaire, et finit par l'auto-intoxication.

La fièvre de croissance a été rapprochée de la fièvre de surmenage; en réalité, c'est une parenté bien éloignée. Les manifestations fébriles qu'on range sous ce nom sont de nature très diverses : on y trouve des fièvres nerveuse, dyspeptique, musculaire. Cela s'explique par la débilité des sujets dont beaucoup sont de futurs neurasthéniques. Enfin combien de fièvres de croissance ne sont que des fièvres infectieuses méconnues, comme la fièvre tuberculeuse, la fièvre d'entéro-colite chronique, la fièvre adénoïdienne?

La fièvre observée dans quelques cas d'**urémie** par Dumont, Moussous, Bouveret, Chantemesse et Tenneson, Richardière et Thérèse, peut s'expliquer par la prédominance des substances hyperthermisantes dont Roger a montré l'existence (Rouquès).

N'est-ce pas encore une fièvre d'auto-intoxication, celle du **goitre exophtalmique**, signalée par Hirsch, Praël, étudiée par Béni-Barde, Renaut (de Lyon), Bertoye? Elle apparaît soit après une émotion, un choc physique ou moral, soit sans cause connue. Ce que nous savons actuellement de la nature probablement toxique de la maladie de Basedow, nous autorise à la classer dans ce groupe. N'oublions pas toutefois que cette maladie offre les conditions les plus favorables au développement des fièvres nerveuses et fonctionnelles. Nous avons vu une femme atteinte de maladie de Basedow prise d'un accès de fièvre violent après une douche froide.

M. Rouquès ajoute avec raison à cette liste la fièvre qu'on observe souvent dans la **leucocythémie** (Uhle, Schwarz), dans le **cancer** (Verneuil, Hanot et Gilbert) où l'intoxication est prouvée par la toxicité des urines, par l'apparition du coma cancéreux (Le Gendre). Mais la fièvre n'est vraiment toxique que dans la carcinose aiguë, car la fièvre des cancers à marche lente est plus souvent d'origine infectieuse, que les microbes pénètrent à la surface du cancer ou soient seulement favorisés dans leur développement par le néoplasme (Achard). Nous ferons les mêmes réserves pour la fièvre des leucocythémies chroniques éminemment favorables à l'infection et surtout pour les formes aiguës qu'on tend à considérer comme de nature infectieuse (Klebs, Mayet, Wetsphall, Senator).

La **fièvre de constipation** est par excellence auto-toxique : il est certain que la rétention des produits de la putréfaction intestinale quels qu'ils soient, est une cause de fièvre ; on sait que les constipés ont presque toujours la peau plus chaude, parfois brûlante, soit sur tout le corps, soit dans certaines régions comme la paume de la main. Ils ont de véritables accès fébriles, avec céphalée, malaise général, transpiration nocturne, et ces accès prennent une importance considérable et parfois effrayante dans certaines conditions qui mettent le sujet en état d'infériorité : telle est la fièvre par constipation des opérés, des blessés, des accouchées.

FIÈVRES INFECTIEUSES OU TOXI-MICROBIENNES

La fièvre infectieuse est de beaucoup la plus commune et sa pathogénie a subi tous les progrès et toutes les variations de nos notions sur l'infection (voy. Charrin, t. II). Quand la théorie microbienne fut établie, on attribua la fièvre à la pénétration et à l'envahissement de l'organisme par

les microbes. Mais quand on eut reconnu l'existence des produits toxiques dans les cultures, quand on put les isoler, on vit que la fièvre, comme la plupart des autres troubles causés par l'introduction de ces produits dans l'organisme était identique à celle qu'entraîne l'inoculation des microbes eux-mêmes. La fièvre n'était donc plus purement microbienne, mais toxique ou toxi-infectieuse. Et, en effet, comme le dit M. Bouchard, la maladie n'est fébrile que parce qu'elle est toxique.

Ce progrès si considérable était un retour à d'anciennes idées dont les expériences de Seybert (1758), de Gaspard (1822), de Panum (1874), de Bergmann et Schmiedberg sur les produits de la putréfaction avaient fait la base. Billroth et Husschmidt, O. Weber (1864) obtenaient la fièvre en injectant aux animaux du liquide ichoreux ou du pus; Chauveau produisait les mêmes effets au moyen de liquides putrides, stérilisés par l'échauffement à 100 degrés, mais non filtrés.

Parallèlement, la nature toxique de la maladie infectieuse pressentie par Toussaint (15 avril 1878), Chauveau (10 novembre 1879), recevait un commencement de preuve des expériences de Pasteur sur le choléra des poules (5 mai 1800) et une démonstration indubitable des recherches de M. Bouchard (novembre 1884) sur l'urine des cholériques, de Charrin (5 mars 1887) sur la pyocyanine, de Roux et Chamberland (25 décembre 1887) sur le vibrion septique. Les recherches de Gautier, de Selmi, de Brieger avaient préparé l'étude des toxines microbiennes. Gianetti et Corona constataient la propriété thermogène des ptomaïnes cadavériques, solubles dans l'éther. Brieger avait produit la fièvre avec un alcaloïde retiré des viandes putréfiées, la *mydaléine* (dont l'origine microbienne n'est cependant pas certaine).

Serafini, en 1887, établit que les cultures stérilisées du *bacille de Friedlander* déterminent l'hyperthermie chez le chien. Gamaleia fait la même observation pour le bacille de la morve, le *bacillus prodigiosus*; dans leurs expériences, ils introduisaient à la fois les bactéries mortes et leurs produits.

La première démonstration précise est donnée par Charrin et Ruffer (26 janvier 1889). Ils reconnaissent d'abord que les extraits de viande et les bouillons de culture sont pyrétogènes. « On ne saurait en être surpris, puisqu'ils contiennent des substances chimiques de l'ordre de celles que produit la cellule bactérienne anaérobie, leucomaïnes, produits de combustion incomplète, matières extractives, etc., aptes, en atteignant les cellules normales ou le globule blanc, à faire déverser dans le sang les ferments pyrétogènes que ces cellules tiennent en réserve. » (A. Gautier.)

Quand les bouillons ont servi à la culture de certains microbes, ils produisent une hyperthermie plus durable. Les expériences de Charrin et Ruffer ont porté sur quatre séries de lapins, chaque série comprenant trois animaux; ceux de la première série ont reçu, en injection sous-cutanée, le bouillon pur stérilisé semblable à celui dans lequel avaient été faites les cultures du *bacille pyocyanique*; ceux de la deuxième série,

les cultures de ce microbe débarrassées de tout germe par filtration sur la bougie; ceux de la troisième, les cultures stérilisées à la fois par la chaleur à 115 degrés et le passage sur la porcelaine; enfin, ceux de la dernière série, les cultures uniquement chauffées à 115 degrés et contenant, par conséquent, les microbes à l'état de cadavres ou de débris. Les doses et la porte d'entrée ont toujours été les mêmes (15 à 20 centimètres cubes par kilogramme d'animal, cultures faites à 35 degrés dans du bouillon de bœuf). Les lapins des quatre séries ont présenté des élévations thermiques manifestes, mais inégales comme intensité et surtout comme durée. Dès le soir du premier jour, chez les animaux qui avaient simplement reçu le bouillon pur stérilisé, la température, dont le chiffre au bout de cinq heures était monté de 0,8, était revenue au point où elle se trouvait avant l'expérience. La température des lapins de la seconde série (culture filtrée) s'est élevée de 1°,5. L'augmentation thermique a été sensiblement la même pour les animaux de la troisième série (culture chauffée et filtrée). Mais, dans ces cas, cette augmentation a été durable, et, quarante-huit heures après, elle dépassait encore la normale de 1 degré. Les expérimentateurs ont noté la même persistance de l'hyperthermie dans l'observation des lapins de la quatrième série (culture simplement chauffée) : leur température a dépassé légèrement, de 0°,2 les chiffres atteints dans la série précédente.

Ainsi donc, les résultats de la seconde et de la troisième série d'expériences établissent que l'hyperthermie peut se développer sous l'influence des produits solubles des cultures, absolument privés de tout germe mort ou vivant (Rouquès).

M. Roussy (12 mars 1889) réussit le premier à produire la fièvre par l'injection aux animaux d'un ferment soluble, d'une diastase qu'il appelle *pyrétogénine*; c'est un produit très analogue à l'invertine de Berthelot (¹), et qu'il obtient en traitant par une grande quantité d'alcool fort, de l'eau distillée stérilisée contenant une forte proportion de cellules de levure pure de bière réduites à l'autophagie; cette substance est blanche, amorphe, homogène, soluble dans l'eau et répandant une odeur de levure; injectée dans la veine d'un chien à la dose de 1/2 milligramme par kilogramme, elle détermine un violent accès de fièvre d'une durée totale de neuf ou dix heures, divisée en trois phases comme l'accès paludéen (²).

La même année, M. Bouchard prouve le pouvoir pyrétogène des produits de sept microbes différents. Traversa et Manfredi obtiennent les mêmes résultats, avec les cultures de *streptocoques*, Krogius avec l'*urobacillus liquefaciens*. Enfin, Koch nous fait connaître l'action si remar-

(¹) L'invertine ou sucrase est un ferment affectant diverses variétés, qui a la propriété de transformer le sucre ordinaire en sucre interverti, c'est-à-dire en un mélange de glycose et de fructose.

(²) M. Roussy est revenu sur l'étude de cette substance pour confirmer ses premiers résultats; il a constaté que la chaleur de 100 à 150 degrés atténue légèrement ses propriétés pyrétogènes (*Soc. de biol.*, 30 mars et 27 avril 1895).

quable de la *tuberculine* humaine dont une dose même inférieure à 1 milligramme peut produire une hyperthermie considérable chez le tuberculeux. Behring, Fränkel, Roux et Yersin isolent des cultures du bacille *diphtérique* des substances éminemment pyrétogènes [1].

Il y a donc bien dans les cultures de certains microbes, des produits qui causent la fièvre, que ces produits soient sécrétés par les microbes ou qu'ils soient constitués par les débris des bactéries mortes. Il est, en effet, difficile de distinguer leur origine; car en filtrant, on sépare bien les cadavres des bacilles mais non pas la partie de leur substance qui a été nécessairement dissoute dans le milieu de culture; de plus, les bacilles séparés par filtration après action de la chaleur et lavés soigneusement donnent encore la fièvre.

Quelques-unes de ces substances sont à la fois phlogogènes et pyrétogènes (Nencki, Büchner, Röhmer, Klemperer). Mais quel que soit le microbe originel, elles semblent avoir des effets très analogues; c'est ainsi que la propriété d'empêcher la diapédèse reconnue par M. Bouchard dans les produits pyocyaniques appartient aussi aux produits des staphylocoques et du microbe du choléra des poules.

Un des principaux caractères distinctifs des toxines et qui les sépare des poisons purement chimiques est d'agir à doses presque impondérables; ainsi la tuberculine de Koch, bouillon de culture chauffé et concentré à 100 degrés, puis filtré, donne à la dose de 0,0001 une réaction thermique violente chez un tuberculeux. « Si l'on admet que ce bouillon contient la centième partie de son poids de toxine pure, on voit que $0^{cc},000\,001$ ou 1/1000 de milligramme de toxine environ, est déjà bien actif; si l'on admet pour les malades un poids de 60 kilogrammes, la tuberculine réagirait donc très puissamment sur 60 trillions de fois son poids d'homme vivant. » (A. Gautier.)

M. Bouchard a observé, après l'injection de 1/2 centimètre cube de bouillon pyocyanique stérilisé à un tuberculeux, des phénomènes d'horripilation, de la défaillance et une élévation de température de $40°,7$; et cependant cette dose est au moins 500 fois inférieure à celle qui est inoffensive pour le lapin.

Autre caractère qui différencie les toxines microbiennes des poisons chimiques : elles ne produiraient leurs effets apparents qu'au bout d'un certain temps d'incubation, quelle que soit la dose de substance offensive introduite; toutefois ce fait n'est pas absolument constant. Courmont injectant des toxines diphtériques à des animaux (chiens, lapins, cobayes) a généralement observé l'élévation de température immédiatement après l'injection.

Les toxines d'un même microbe n'ont pas toujours les mêmes effets sur

(1) La liste des produits microbiens pyrétogènes est déjà longue : outre ceux qui sont signalés plus haut il faut citer la malléine, les produits du staphylocoque pyogène, du bacterium coli, du bacille du charbon, du bacille-virgule, du vibrion de Metschnikoff, du subtilis, du proteus vulgaris, du bacille encapsulé de Pfeiffer, etc

[*L. GUINON.*]

la température; elles subissent, comme les microorganismes dont elles dérivent, toutes les variations de la virulence avec ses multiples causes.

Un même microbe peut avoir une activité sécrétoire variable pour un seul ou pour plusieurs produits de sécrétion, en particulier pour ses toxines pyrétogènes; il peut perdre ses propriétés chromogènes avec sa virulence ou indépendamment d'elle.

Il faut tenir compte aussi de la résistance du terrain, de l'état bactéricide spontané ou acquis de l'organisme, ainsi que de la quantité des microbes introduits et par suite, des poisons qu'ils jettent dans la circulation, facteur dont Chauveau (1879) puis Watson-Cheyne (1888) ont montré l'importance.

M. Bouchard a obtenu les résultats suivants en injectant des quantités variables de toxine pyocyanique en culture sur bouillon, stérilisée :

INJECTION SOUS LA PEAU.		INJECTION DANS LES VEINES.	
QUANTITÉ.	TEMPÉRATURE.	QUANTITÉ.	TEMPÉRATURE.
1 cent. cube.	40°,9	0,05 cent. cubes.	41°,8
4 —	42°,4	0,20 —	42°,5
8 —	43°,5	1,00 —	43°,0
»	»	2,00 —	42°,0
»	»	3,00 —	43°,3

Si l'on néglige un résultat non concordant, qu'expliquent la race ou la résistance individuelle de l'animal, on voit qu'il y a parallélisme entre la quantité de poisons et l'élévation thermique.

Les toxines pyrétogènes n'existent pas seulement dans les cultures: on les retrouve avec les mêmes propriétés dans les tissus infectés, dans le poumon des pneumoniques, dans l'œdème charbonneux des premiers jours, dans les urines des fébricitants infectés par le pneumocoque ou le pyocyanique [1].

Cette action primordiale des toxines dans la production de la fièvre n'a pas été acceptée sans contestation. Pendant longtemps on l'a attribuée à l'action des bactéries elles-mêmes, qui, grâce à leurs propriétés fermentatives, dédoubleraient énergiquement les substances organiques. Depuis lors, Gamaleia, Ughetti, se sont faits les défenseurs de théories qui font intervenir l'action plus ou moins directe des microbes dans l'élévation de la température. Pour M. Gamaleia, on ne saurait admettre l'action thermogène des ptomaïnes microbiennes, car l'augmentation de virulence des bactéries diminue à la fois le degré et la durée de la fièvre. M. Gama-

[1] La nature des toxines pyrétogènes n'est probablement pas toujours la même. Le pouvoir thermogène des diastases végétales et animales comme la papaïne, la pepsine, l'invertine pourrait conduire à les identifier avec les enzymes; mais leur résistance à la chaleur montre le contraire (A. Gautier). (Voir Guinochet et Charrin, t. II.)

leïa tire ses arguments d'expériences qu'il a faites sur les lapins, principalement avec la bactéridie charbonneuse. Il remarque qu'un lapin inoculé avec une culture atténuée de charbon (2e vaccin) présente une température de 41 degrés pendant trois jours et meurt seulement au bout de ce temps; au contraire, si on lui injecte le liquide d'œdème inflammatoire pris sur un autre animal, liquide qui est très virulent, la mort survient en cinq à huit heures et sans fièvre. De même avec le pneumocoque, quand la virulence est très grande, la mort est rapide et la fièvre modérée ou nulle. M. Gamaleia conclut de ces expériences que, « avec l'accroissement de la virulence des bactéries, la fièvre disparaît ». Il remarque en outre que s'il y a fièvre, la rate est hypertrophiée et hyperémiée, et il y constate au microscope toutes les modifications de la bactéridie qui indiquent soit sa digestion par les macrophages, soit son *atténuation*; mêmes faits pour le bacille tuberculeux.

Aussi pense-t-il qu'il y a une relation entre l'élévation de la température et la destruction des bactéries dans les macrophages de la rate; il considère la fièvre infectieuse comme « l'ensemble des changements dans les appareils de la circulation et les systèmes glandulaires, à l'aide desquels s'opère la destruction et l'élimination des bactéries ». Quant au mécanisme de ces changements, M. Gamaleia l'explique par l'activité exagérée des macrophages de la rate, qui probablement mettrait en liberté une substance pyrogène.

Les propriétés bien démontrées des toxines montrent le peu de solidité de cette théorie que son auteur ne défendrait plus à l'heure actuelle.

Ughetti (se basant sur une observation incomplète) soutient que la fièvre est toujours en rapport avec la présence des parasites dans le sang. Les toxines ne suffiraient pas à produire la fièvre, les microbes se trouveraient toujours dans le sang des maladies fébriles, et ils y provoqueraient une phagocytose endovasculaire.

On a vu combien les faits confirment peu ces hypothèses. Est-ce à dire que les produits solubles soient seuls pyrétogènes et que les microbes ne le soient pas? Loin de là : une culture stérilisée par la chaleur est plus thermogène qu'une culture filtrée (Charrin et Ruffer), et les microbes tués et lavés produisent encore la fièvre (Büchner).

Les toxines microbiennes ne donnent pas seulement l'apparence de la fièvre; elles apportent à la nutrition toutes les modifications connues de l'état fébrile. MM. Bouchard, Charrin et Chevalier ont constaté dans l'urine l'augmentation de l'urée, de l'acide phosphorique, la diminution des chlorures et l'albuminurie. Charrin et Le Noir ont vu augmenter l'élimination d'acide carbonique.

Reste à savoir comment les toxines produisent la fièvre : le mécanisme en est obscur. Est-ce directement, par altération de la nutrition? Est-ce par excitation des centres thermogènes? Est-ce par altération du sang?

Pour Ughetti, toute substance thermogène, qu'elle soit liquide (eau, hémoglobine), solide, comme les corpuscules animaux ou végétaux (ami-

don, carmin, lycopode, lait) ou d'origine microbienne, produit la fièvre en altérant le sang, en faisant l'hémolyse (1).

D'après Mathieu et Maljean, toutes les fois que les globules rouges sont altérés et incapables de fixer une portion normale d'oxygène, la fièvre éclate. Nous avons vu que Pillon attribue la fièvre à la mise en liberté des matériaux constituants des leucocytes et des hématies détruits par les microbes ou leurs toxines.

Si on admet que les altérations du sang sont un stade nécessaire du mécanisme de la thermogenèse fébrile, comment agissent-elles? Peut-être est-ce par l'intermédiaire du fibrin-ferment, contenu dans les leucocytes et mis en liberté. Nous avons déjà dit l'importance que Schmidt et ses élèves donnent à cet élément que Birk, Köhler, Edelberg, Bonnet, Hammerschlag ont trouvé en grande quantité dans le sang des fébricitants (septicémiques, pneumoniques, tuberculeux). Mais cette augmentation n'est pas absolument constante et d'après Hammerschlag, on rencontre quelquefois ce ferment chez des sujets apyrétiques, ce qui lui enlève beaucoup de valeur (2).

Enfin, il est certain que les toxi-infections provoquent de la part des tissus troublés dans leur nutrition, la production de substances pyrétogènes au même titre qu'elles font naître les antitoxines (Courmont et Doyen, A. Gautier). Les albumines hydratées qui constituent le groupe encore incomplètement connu des albumoses et qui existent vraisemblablement dans le sang des fébricitants seraient parmi ces substances (Krehl et Matthes).

Les fièvres essentielles des anciens. — La notion d'infection a apporté un terme à une lutte depuis longtemps pendante, et à une théorie défendue jusqu'à ces derniers temps, celle des fièvres essentielles.

La fièvre essentielle est une fièvre sans lésion appréciable. Cette notion toutefois a toujours paru gênante, car les médecins s'efforçaient d'en diminuer le nombre, et, bien avant l'École physiologique, dès le milieu du XVIIIe siècle, les anatomistes, avec Borden, en niaient l'existence. Broussais trouvait dans l'entérite une cause pathogénique suffisante, bien qu'elle fût inventée de toutes pièces; dans les maladies putrides, c'était la rougeur par imbibition des artères qui servait à constituer l'endaortite, l'angioténite, cause de la fièvre.

Mais il faut remonter bien plus haut encore pour trouver l'origine de la querelle. « Il y a plus de deux mille ans qu'Erasistrate d'Alexandrie avait dit que toute fièvre dépend d'une inflammation locale, qu'elle en est le symptôme, l'accident, επιγεννημα. L'École vitaliste n'avait pas assez de

(1) Une seule substance échapperait à cette loi (?). C'est l'urée dont l'augmentation dans le sang serait souvent cause de fièvre.

(2) Dans ses recherches faites à la clinique du professeur Nothnagel, Hammerschlag a examiné le sang de 19 fébricitants; 12 seulement avaient du ferment libre dans le sang; sur 5 sujets apyrétiques, 2 avaient du ferment libre dans le sang.

mépris pour cette doctrine grossière, mais le vitalisme a disparu, emportant avec lui la doctrine de l'essentialité. Il n'y a pas vingt ans qu'on ne parle plus d'essentialité, mais l'organicisme qui paraissait victorieux, n'a cependant pas été triomphant. Non, la fièvre essentielle n'existe pas, mais la fièvre n'est pas non plus le symptôme d'une inflammation puisqu'elle traduit une intoxication.

Voilà à quoi aboutit cette querelle qui a duré un siècle. On se battait dans les ténèbres, la notion d'infection a apporté quelques clartés; la lumière s'est faite complètement quand on a su que les microbes fabriquent des substances pyrétogènes.

Dès lors, que l'infection fasse ou non l'infection locale, toute fièvre infectieuse est une fièvre toxique et indépendante, dans son origine au moins, de l'inflammation locale » (Bouchard).

L'ÉVOLUTION DE LA FIÈVRE

Guérison. — Il fut un temps où une description de la fièvre aurait été bien incomplète si l'on n'y avait joint une classification. Celles que nous ont laissées les Pathologistes chefs d'école sont là pour montrer à quelle œuvre vaine ont abouti tous leurs efforts. La plus simple et la plus universellement adoptée est celle qui se base sur l'évolution de la température, classification purement clinique, assurément grossière et défectueuse, mais suffisante, car elle n'envisage que l'élément le plus important.

Sur cette base on distingue des fièvres *continues*, des fièvres *rémittentes*, des fièvres *intermittentes*.

La fièvre continue est constituée par *un* accès, quelle que soit sa durée.

Quand la fièvre disparaît, sans que la maladie soit guérie, et que de nouveaux accès apparaissent, on a la fièvre intermittente.

Enfin les accès peuvent se rapprocher assez pour que la température ne puisse atteindre la normale; la chute est remplacée par une rémission : c'est la fièvre rémittente.

Mais, quelle que soit la durée de la fièvre, elle se termine toujours sous deux formes principales : par lysis ou par chute brusque, ce dernier mode s'accompagnant souvent de phénomènes dont l'ensemble constitue la *crise*.

Le mécanisme de la guérison est toujours le même. Prenons le cas le plus simple, celui d'un accès fébrile provoqué par une injection unique d'un poison pyrétogène; l'accès guérira quand le poison aura été éliminé ou détruit par les tissus; alors les centres thermogènes n'étant plus sollicités à produire les changements de nutrition qui élèvent la température, la chaleur se produit suivant le type normal, la fièvre cesse.

Pour la fièvre infectieuse, le mécanisme est plus complexe; l'organisme

[*L. GUINON.*]

doit en effet se débarrasser et des microbes et de leurs toxines. Dans la fièvre intermittente paludéenne, les sporozoaires, plus nombreux avant l'accès, diminuent beaucoup pendant l'accès et surtout quand il finit ; on sait qu'ils sont détruits par les phagocytes du sang et surtout de la rate, mais incomplètement, car ils reparaissent bientôt plus nombreux et un nouvel accès commence.

Il s'agit, dans le cas précédent, d'organismes très différents des microbes, mais le procédé reste le même pour ceux-ci. Quand les bactéries pénètrent dans l'organisme, elles s'y atténuent graduellement puis s'y détruisent en partie par la phagocytose, en partie sous l'influence des produits qu'elles engendrent, ou de ceux qu'elles font sécréter à l'organisme (matières vaccinantes) dont l'ensemble constitue l'état bactéricide des humeurs. Pendant ce temps, les toxines sont neutralisées ou éliminées par les différents émonctoires. Il arrive ainsi un moment où l'empoisonnement cesse : les matières pyrétogènes n'agissent plus : la température tombe à la normale [1].

Les deux éléments de la guérison sont donc : 1° la destruction des bactéries ; 2° l'affranchissement de l'organisme à l'égard des poisons. Cet affranchissement n'est possible que si l'organisme, moins influencé par les poisons microbiens, arrive à se ressaisir, et mettant en jeu les organes de dépuration, élimine les produits nuisibles.

Mais pour que la fièvre infectieuse cesse, il ne suffit pas que les microbes soient détruits, leurs poisons éliminés ou neutralisés, il faut que la nutrition se modifie.

« La fin de la fièvre, c'est le retour à la consommation normale de la matière » (Bouchard).

La crise. — Nous sommes loin, on le voit, des anciennes idées relatives à la crise et aux *phénomènes critiques* que l'on observe à la fin de certaines pyrexies comme la pneumonie, l'érysipèle, la fièvre typhoïde. La crise, pour les anciens, était tout entière dans ces manifestations extérieures, et les accidents critiques étaient nécessaires à sa réalisation.

On sait en quoi ces phénomènes consistent ; ils sont souvent précédés d'une exagération bruyante et parfois très inquiétante des symptômes de la maladie ; puis, brusquement, la *température tombe* de plusieurs degrés en une nuit, parfois au-dessous de la normale ; le *pouls* se ralentit et devient souvent *irrégulier* ; si la température tombe très bas, on peut observer des phénomènes de *collapsus* ; la peau, jusqu'alors sèche et brûlante, devient fraîche, moite, dans certains cas, baignée de *sueurs* :

[1] On a supposé que les microbes faisaient, au début, des matières nuisibles, pyrétogènes, et à la fin, fournissaient les moyens d'arrêter la fièvre comme le phénol dans les produits de putréfaction. En fait, certains microbes semblent fournir, au début, des toxines qui empêchent la dilatation (anectasine) et plus tard des toxines vasodilatatives (ectasine). On connaît aussi un microbe l'*Oospora Guignardi* qui, dans des cultures récentes, donne de la fièvre, et dans les cultures anciennes donne de l'hypothermie ; mais ce ne sont pas là des procédés de guérison.

c'est une diaphorèse chaude, congestive, bien différente des sueurs froides et visqueuses qui présagent l'agonie (A. Chauffard).

On voit aussi des *éruptions*, dont la plus fréquente est l'herpès, des hémorragies, des *épistaxis*.

La *diarrhée* signalée par les anciens est plus une complication fâcheuse qu'un phénomène critique. Mais les éléments vraiment caractéristiques du syndrome critique, sont la *débâcle urinaire* ou *polyurie critique*, la *crise hématique* et la *perte de poids*.

La polyurie critique est parfois très considérable, elle est courte dans la pneumonie, se prolonge jusqu'à quinze jours dans la fièvre typhoïde; la densité augmentée (1025-1050) indique bien qu'il ne s'agit pas d'une simple hydrurie mais d'une élimination abondante de matériaux. Bien que les recherches ne concordent pas absolument sur leur nature, elles affirment au moins un fait constant, c'est la proportion considérable de matières solides que contient l'urine des convalescents (proportion qui, d'après A. Robin, atteint jusqu'à 65 et 89 grammes par vingt-quatre heures, dans les jours qui précèdent la défervescence de la fièvre typhoïde). L'urée atteint parfois des proportions considérables dans la crise pneumonique (Parker, Lecorché et Talamon) et surtout dans les jours suivants (Jaccoud); les chlorures augmentent aussi particulièrement dans la pneumonie. Mais on constate surtout une décharge énorme de matériaux extractifs comme dans la fièvre typhoïde (A. Robin). Le coefficient urotoxique des urines augmente parallèlement dans des proportions considérables, puis il décroît les jours suivants (Bouchard, Roger et Gaume).

La crise urinaire rejette au dehors tous les produits inutiles ou nuisibles que le trouble de la nutrition, la sécheresse de la peau, la paresse de l'intestin, l'insuffisance du rein ont retenus dans le corps [1].

Le sang présente pendant ce temps des modifications importantes qui tendent à renouveler les globules et à leur donner leur valeur normale. On sait, en effet, que pendant la fièvre, le nombre des hématies diminue beaucoup; au moment de la défervescence, on voit les hématoblastes se multiplier brusquement et atteindre, quand la température est devenue normale, une proportion considérable, 1 hématoblaste pour 6 ou 8 hématies au lieu de 1 pour 20, chiffre normal. Quand la défervescence est brusque, la poussée hématoblastique se fait en deux ou trois jours; elle se prolonge plus longtemps dans les défervescences graduelles ou chez les sujets affaiblis (Hayem).

Enfin la crise terminale des fièvres se complète par l'amaigrissement qui résulte de l'élimination violente des déchets; la perte de poids atteint plusieurs kilogrammes chez l'adulte; Lorrain a vu un pneumonique perdre 4 kilogrammes en vingt-quatre heures.

(1) On peut modifier la crise éliminatoire de certaines pyrexies, par le traitement, en augmentant l'élimination toxique pendant la maladie, comme le font les bains froids dans la fièvre typhoïde (Roque et Weill). Par ce moyen, le coefficient urotoxique est élevé pendant l'hyperthermie, la quantité d'urine est abondante, mais au moment de l'apyrexie la polyurie est modérée ou égale à celle de la période fébrile, et le coefficient urotoxique redevient normal.

[L. GUINON.]

Tous ces phénomènes ne sont pas les agents de la guérison, comme on l'a cru autrefois; ils ne la préparent pas, ils l'accompagnent, la manifestent et la complètent.

Les phénomènes critiques mériteraient donc beaucoup mieux le nom de *post-critiques*.

LE ROLE DE LA FIÈVRE DANS LA MALADIE

L'étude précédente a suffisamment montré que la fièvre est constituée par une élaboration anormale de la matière, par la combustion d'une plus grande quantité de matériaux, avec oxydation incomplète; il y a accélération dans la destruction et dans la désassimilation suivant un type anormal. Ce travail produit l'hyperthermie qui, à son tour, trouble la nutrition.

« C'est par son action sur la vie des tissus qu'il faut juger la signification de la fièvre, son utilité et ses dangers. Notre époque ne voit que les inconvénients de la fièvre; les anciens, au contraire, sans méconnaître ceux-ci, entrevoyaient dans la fièvre son utilité; c'est qu'ils prenaient et jugeaient la fièvre en bloc. » (Bouchard.)

La Doctrine hippocratique y voyait un effort de la *nature médicatrice*, un phénomène réactionnel et curatif qui en activant la respiration et le mélange du sang avec l'air, facilitait la coction, destinée à modifier la substance morbifique. Cette coction elle-même facilitait l'élimination des matières peccantes par les émonctoires (Cheinisse). Mais on oublia ce rôle d'ailleurs hypothétique; l'École organicienne ne vit plus dans la fièvre qu'un effet de l'inflammation; et tous les efforts se portèrent sur celle-ci.

Pendant quelque temps donc (courte période, il est vrai) la fièvre devint, dans la préoccupation des médecins, un élément négligeable. Avec l'usage de la thermométrie clinique, elle reparut au premier plan de l'étude de la maladie, mais sous les espèces nouvelles de la température. Alors, on ne vit plus que le niveau de la colonne thermométrique; les statistiques de Liebermeister y contribuèrent en identifiant le pronostic à l'élévation thermique. Par une conséquence naturelle la fièvre perdit aux yeux des médecins son rôle réactionnel et combatif (en quelque sorte) et il vint un moment où Hirz put dire que « loin d'être un bienfait elle est toujours un mal, souvent un danger, et quelquefois la seule cause de la mort ».

N'y a-t-il pas là quelque injustice? Tout en faisant la part des dangers incontestables des hautes températures prolongées, et des lésions destructives qu'elles engendrent, n'y a-t-il pas dans la fièvre quelques éléments utiles? Les changements profonds qu'elle apporte à la nutrition n'ont-ils pas d'heureux résultats? C'est ce qu'il s'agit de déterminer, et pour cela,

nous n'avons qu'à prendre les arguments dans les leçons de M. Bouchard et dans le plaidoyer qu'un élève de Montpellier, M. Cheinisse, vient de faire récemment en faveur de la fièvre et de ses effets bienfaisants.

« Dans la maladie, nous l'avons vu et on ne saurait trop le répéter, l'économie n'est pas seulement passive, elle réagit très vivement; parfois cette réaction est nuisible, comme la convulsion dans le cas de vers intestinaux; mais, en général, elle est utile; ainsi la syncope qui arrête l'hémorragie, le vomissement qui expulse le poison, la sudation, l'accélération respiratoire et circulatoire qui modèrent l'hyperthermie. Celle-ci n'est-elle pas aussi à quelque degré une manifestation de la *force médicatrice*?

Il y a des cas où cela n'est pas douteux; par exemple, dans l'accès de goutte, la fièvre produit une suractivité nutritive qui empêche l'accumulation des poisons organiques en arrêtant leur production et en les détruisant.

Dans les maladies infectieuses, ce rôle est moins évident. Il n'est pas probable en effet qu'elle détruise les toxines, car l'élévation de la température enlève au foie une grande partie de son pouvoir protecteur en détruisant le glycogène. De plus l'hyperthermie n'est pas assez forte pour détruire les microbes; quoique la bactéridie charbonneuse soit troublée dans son développement, quand on la soumet dans l'étuve à une température de 42 degrés, on peut voir cependant un animal charbonneux mort avec une température de 44 degrés donner des bactéries très virulentes.

Et cependant, il est facile de voir avant tout examen approfondi, que la gravité est souvent indépendante de la température; il existe des infections aiguës sans fièvre et dont la gravité ne le cède en rien aux formes hyperthermiques; telles sont certaines formes apyrétiques de scarlatine, de granulie. On sait bien que les troubles cérébraux et nerveux, de signification si grave dans les fièvres, ne sont nullement en rapport avec la hauteur du thermomètre.

Bien plus, expérimentalement on peut démontrer :

1° Que l'abaissement de la température d'un animal facilite le développement de certaines infections; c'est ainsi que les poules et pigeons normalement réfractaires au charbon, arrivent à s'infecter si on abaisse au préalable leur température par l'immersion dans l'eau froide ou par l'usage des antipyrétiques (Pasteur, Wagner) ou par la section de la moelle cervicale (Savtchenko).

2° Que chez un animal préalablement inoculé d'un microbe déterminé, l'élévation artificielle de la température, soit au moyen de l'étuve, soit par la piqûre des centres nerveux augmente sa résistance à l'infection. Un lapin infecté par le pneumocoque, et soumis au chauffage, vit plus longtemps que les lapins témoins (Walter) ou même il résiste et survit (Lœwy et Richter). L'érysipèle expérimental de l'oreille a une évolution plus rapide et moins étendue quand on chauffe l'animal (Filehne). L'in-

vertine, aux doses qui sont mortelles en quelques semaines, ne tue pas les animaux dont on élève la température à 41 degrés (Hildebrandt).

5° Que l'abaissement artificiel et médicamenteux de la température chez un animal fébricitant peut diminuer sa résistance et aggraver son infection. C'est au moins ce qu'a constaté M. Cheinisse en supprimant par le badigeonnage de gaïacol la fièvre de lapins injectés par le staphylocoque; dans ces conditions, ils mouraient en vingt-quatre heures ou quarante-huit heures de *septicémie suraiguë*, tandis que les animaux témoins ne succombent qu'au bout de deux à quatre semaines à l'*infection purulente avec abcès*.

La fièvre serait donc utile, à quelque degré. Pourquoi et comment?

a. Est-ce parce que les hautes températures sont nuisibles à la vie des microbes? Peut-être oui, jusqu'à un certain point, puisque dans la fièvre récurrente, les spirilles qui se multiplient dans le sang pendant le stade d'augment, disparaissent brusquement au moment de l'ascension précritique (Metschnikoff). Mais on ne saurait généraliser, car cela n'est vrai ni du charbon, ni du bacille typhique.

b. Est-ce par l'accroissement de la phagocytose, comme le pense Gamaleia qui (nous l'avons vu) attribue à cet acte l'élévation de la température des infections, et comme tendent à le prouver les expériences de Maurel, d'après qui les leucocytes atteignent leur maximum d'activité entre 39 et 40 degrés chez l'homme, entre 41 et 42 degrés chez le chien, entre 41 et 43 degrés chez le pigeon?

c. Est-ce par une augmentation du pouvoir bactéricide du sérum comme tendraient à le faire croire les expériences de Kast, Henrijean, Rovighi?

Peut-être toutes ces raisons ont-elles une part dans le rôle utile de la fièvre. Mais n'exagérons pas leur importance, car la preuve n'en est pas solidement faite, et il y a des expériences[1] qui prouvent que les substances immunisantes se développent aussi bien chez les animaux maintenus artificiellement apyrétiques que chez ceux qui ont eu de la fièvre (Lemaire.)

[1] M. Lemaire (*Arch. de pharmacodynamie*, 1898, p. 225) s'est proposé de déterminer le pouvoir anti-infectieux du sérum de chiens immunisés contre le coli-bacille virulent et d'établir l'influence de l'hyperthermie sur la production de cette antitoxine. Il immunisait ses chiens avec des cultures mortes de bacilles très virulents, par la méthode des inoculations successives.

Un premier lot a été immunisé par la méthode générale, un second lot a reçu une dose d'antipyrine suffisante pour éviter toute pyrexie. La température prise avec soin, n'a pas dépassé 39 degrés.

Un troisième lot a été traité par des applications de glace pour empêcher la fièvre de se produire. Le chien, attaché, avait un thermomètre dans le rectum; sitôt que la température s'élevait, on appliquait une vessie de glace qui amenait un abaissement de température.

Les chiens qui reçoivent de l'antipyrine et ceux qui sont maintenus à la température normale par simple soustraction de calorique acquièrent l'état d'immunité comme ceux qui ont subi la pyrexie.

Les substances immunisantes se développent aussi bien chez les chiens maintenus afebriles par l'antipypine ou au moyen de la glace que chez ceux qui ont eu de la fièvre. Il semble donc que la fièvre n'est pas nécessaire à la formation des substances anti-infectieuses et que loin d'être utile pour l'organisme, elle lui est nuisible.

Ce qui est certain, c'est que l'organisme combine un ensemble de moyens et d'efforts pour combattre la toxi-infection et que la fièvre est le résultat de cette activité défensive. Ce qu'il ne faut pas oublier, c'est que, dans la fièvre, il y a autre chose que l'hyperthermie, il y a le changement de la nutrition qui fait l'état bactéricide, aide à la destruction des microbes et prépare l'élimination des toxines. La fièvre, en effet, modifie la nutrition non seulement pendant la maladie, mais encore bien longtemps après la maladie; on voit des enfants chétifs devenir vigoureux après une maladie fébrile; la fièvre typhoïde réalise fréquemment ces transformations; on dit alors que le « tempérament a changé ».

La thérapeutique emploie d'ailleurs des procédés qui empruntent leur activité à des modifications analogues à celles que produit la fièvre (hyperthermie et suractivité nutritive). C'est ainsi qu'on provoque l'élévation de la température par la gymnastique, par les bains d'eau chaude, d'air sec et surchauffé; on augmente l'activité nutritive par les courants sinusoïdaux, la réfrigération, l'hydrothérapie.

Mais encore une fois, n'allons pas trop loin; n'allons pas, pris d'une belle admiration pour les actes de l'organisme et pour l'intelligence de ses efforts, nous refuser à en combattre les effets !

LA THÉRAPEUTIQUE DE LA FIÈVRE

La fièvre a ses dangers, et quels que soient les arguments des théoriciens, il y en a un qui prévaudra toujours contre eux, c'est le bien-être qu'éprouve le malade quand diminue la fièvre ou du moins sa température, quelque artificiel que soit cet abaissement. Les sensations agréables sont pour beaucoup dans l'amélioration des malades; le soulagement, la détente qui en résultent, préparent la guérison, s'ils ne la produisent pas; car ils facilitent la résistance en relevant l'état moral, et dans les cas chroniques en ramenant l'appétit, en empêchant ou retardant la consomption (fièvre des tuberculeux, Detweiler).

N'hésitons donc pas à combattre l'hyperthermie, les moyens ne nous manquent pas ; c'est dans le choix de ces moyens que doit s'exercer notre sagacité.

Pour combattre la maladie fébrile la médication peut s'attaquer à tel ou tel de ses éléments :

Quand elle combat la fièvre elle-même, elle est véritablement *antipyrétique*; elle est alors vraiment spécifique, mais les exemples en sont rares; telle est la quinine contre la fièvre paludéenne, le salicylate de soude contre la fièvre rhumatismale.

Quand elle combat seulement la production de chaleur, elle est *anti-*

[L. GUINON.]

thermique; tels sont la plupart des médicaments que nous employons pour abaisser la température de façon plus ou moins durable.

Enfin la médication est *hypothermisante*, quand elle se borne à soustraire du calorique au malade.

1° Les deux dernières méthodes sont seulement palliatives et symptomatiques; la première seule est pathogénique, mais elle n'a encore que des applications limitées; outre les deux exemples que nous avons donnés, il faut citer la sérothérapie, qui, agissant sur la cause de la maladie, a une action véritablement antithermique; on connaît l'abaissement rapide de température qui suit l'injection de sérum diphtérique, dans les cas d'angine pyrétique. On peut espérer que cette classe de médicaments s'agrandira rapidement.

Mais actuellement nous devons être moins ambitieux et nous borner à l'emploi des médications hypothermisante et antithermique.

2° Pour soustraire du calorique au malade, pour le refroidir, les moyens sont multiples : Ce sont les *stimulants diffusibles* comme l'*éther*, *l'alcool* à petites doses, qui en accélérant et augmentant la circulation des téguments, facilitent la déperdition; le rafraîchissement de la peau par l'air frais, par l'allègement des vêtements, enfin et surtout par l'application de *l'eau sous toutes les formes* (lotions, aspersions, bains, enveloppements) et à toutes les températures, depuis le bain chaud à 37 degrés jusqu'à la glace, en passant par le bain froid à 22-18 degrés.

3° Les antithermiques les plus employés sont la quinine, l'acide salicylique, l'antipyrine, l'antifébrine, la phénacétine, la thalline, l'alcool éthylique.

Bien qu'on ait beaucoup dit sur leur mode d'action dans les différents congrès qui se sont succédé depuis quelques années, à Berlin 1890, à Londres 1894, à Bordeaux 1856, à Wiesbaden 1897, l'accord n'est pas absolument fait sur ce point.

On considère généralement la *quinine* comme agissant par l'intermédiaire du système nerveux, peut-être en augmentant l'énergie du centre modérateur. Si l'on en croit Binz, elle agit comme poison à l'égard des protoplasmes d'ordre inférieur, particulièrement de ceux qui se produisent dans la décomposition des végétaux, et par analogie, elle atténue l'activité des cellules de désassimilation, elle diminue le nombre et la vitalité des leucocytes, elle abaisse la proportion d'azote et de soufre de l'urine des animaux sains ou fébriles; elle diminue la production de vapeur, tout cela indépendamment de l'action qu'elle peut avoir sur l'activité nerveuse et la circulation. Elle serait donc antithermique, et aussi vraiment antipyrétique dans la fièvre paludéenne.

L'acide salicylique est aussi un antiputride puissant, mais différant de la quinine par ce fait qu'il élève la température des animaux chauffés dans un bain de vapeur, qu'il augmente l'excrétion de l'azote, enfin qu'il provoque la multiplication des leucocytes.

L'antipyrine ne modifie pas la quantité d'urée excrétée par l'urine,

elle accroît l'élimination d'acide urique, elle semble augmenter la calorification interne, mais aussi elle accroît la déperdition cutanée, elle augmente le rayonnement. Son action s'exerce par l'intermédiaire du système nerveux central; c'est un antithermique puissant, rapidement efficace sur l'irritation du système nerveux central.

L'*antifébrine*, la *phénacétine* et la *thalline* ont une action analogue; ces substances sont toutes plus ou moins dangereuses, puisque, comme l'antipyrine, elles diminuent les oxydations et entravent la nutrition, là où il faudrait l'activer.

Ces inconvénients, il est vrai, seraient compensés, si l'on en croit Pœhl, par un élément important; c'est leur action sur les produits toxiques dont la rétention gêne la vie des cellules; Pœhl assure, en effet, que quelques-uns d'entre eux, à l'exemple de l'acide salicylique qui s'élimine à l'état d'acide salicylurique, se combinent avec des déchets azotés dont ils déterminent l'élimination, formant ainsi des produits de « substitution ou additionnels, » dont l'élimination désintoxique le malade. En fait, quand on administre un antipyrétique, on voit, au moins au début, augmenter la richesse azotée des produits intermédiaires de la désassimilation. Les antipyrétiques formeraient aussi dans certains organes (comme le pancréas), et dans le sang, des combinaisons qui contribueraient à la défense de l'organisme [1]. Enfin l'antipyrine augmenterait la résistance de l'organisme à la toxine de certains microbes (Lemaire).

Malgré ces affirmations, il est permis de conserver quelque défiance à l'égard des antithermiques chimiques; à part la quinine et l'acide salicylique qui ont une action spécifique dans deux maladies, et une action probablement légèrement antiseptique dans quelques autres, ils semblent avoir plus d'inconvénients que d'avantages; il suffit pour s'en convaincre de rappeler que l'antipyrine diminue la sécrétion urinaire et abaisse la toxicité de l'urine (dans la fièvre typhoïde, Roque et Weill). Nous pensons, avec la plupart des modernes, que les antithermiques ne jugulent pas la maladie, et qu'ils n'en diminuent pas sensiblement la gravité; ce sont des adjuvants utiles pour prolonger l'action de l'hydrothérapie, pour combattre les accidents nerveux; encore, dans ce cas, est-ce la quinine qui donnera les meilleurs résultats.

Les bains restent le moyen de choix [2]; quelle que soit la température adoptée, ils soutirent la chaleur, ils activent le chimisme respiratoire dans tous ses modes, ils augmentent les oxydations, ils stimulent l'activité nerveuse, ils activent la nutrition, ils augmentent la tension arté-

[1] Poehl pense qu'en ajoutant un sulfate neutre aux antipyrétiques, on aiderait à la formation d'éthers sulfuriques composés qui sont moins irritants pour le rein que les combinaisons aromatiques originelles.

[2] Les statistiques (sans exagérer leur importance) ne sont pas favorables à l'emploi des antithermiques comme médication unique de la fièvre typhoïde : avec l'acide salicylique Ries obtient une mortalité de 20,7 pour 100 et Mauri, dans une même épidémie, obtient 12,05 pour 100 avec l'antipyrine, et 8,06 pour 100 avec les bains froids.

[L. GUINON.]

rielle, l'activité du cœur et la sécrétion urinaire et par suite l'élimination des toxines (Schmitt).

Il serait injuste, toutefois, d'oublier l'*alcool*, qui tout en activant la circulation cutanée, a une action antiseptique indubitable, excite remarquablement l'excrétion urinaire, et par conséquent l'élimination des toxines, surtout s'il est associé à de grandes quantités d'eau, la *digitale*, *la vératrine*, qui, en diminuant l'excitation circulatoire, modèrent au moins un des éléments de la fièvre ([1]).

Aux médications hypothermisante et antithermique, qui visent la température, s'ajoute la *médication adjuvante* dont on ne saurait exagérer l'importance; elle facilite la destruction et l'élimination des poisons par l'usage de boissons abondantes, des lavements froids, du café, qui activent l'excrétion rénale; elle s'oppose à leur formation par l'antisepsie intestinale, par l'inhalation d'oxygène.

Mais répétons-le, toute cette thérapeutique qui se vante cependant d'être moderne n'est qu'une thérapeutique d'attente, elle devrait céder le pas à la thérapeutique pathogénique qui, s'attaquant au microbe ou à ses produits, combattrait l'infection dans sa cause intime, et rendrait inutile la lutte contre la fièvre.

([1]) Certaines substances, comme le gaïacol et quelques alcaloïdes ou glucosides (cocaïne, elléborine, solanine, spartéine), ont une action antithermique qui mérite d'être signalée, moins pour leur efficacité qu'à cause de leur mode d'action. Sciolla, Launois avaient admis que les médicaments sont absorbés par la peau. Guinard et Geley pensent avoir démontré, au contraire, qu'ils agissent sur les terminaisons nerveuses sensitives de la peau, mettant ainsi en jeu, par voie réflexe, tout le système régulateur de la thermogenèse. En effet, les mêmes substances injectées sous la peau à doses non toxiques n'ont aucune influence sur la température. L'action de ces médicaments est d'ailleurs variable; quand le malade est hyperthermique, ils produisent l'abaissement de température; ils l'élèvent au contraire quand le sujet est en hypothermie.

L'HYPOTHERMIE

Par J.-F. GUYON

CHAPITRE PREMIER

RÉSISTANCE DE L'ORGANISME AU REFROIDISSEMENT

L'observation clinique a montré, depuis longtemps, que les causes morbifiques, en agissant sur l'organisme, déterminent beaucoup plus souvent une élévation qu'un abaissement de la température centrale. L'hyperthermie n'est-elle pas, en effet, le signe le plus caractéristique des maladies aiguës? Au cours de celles-ci, l'hypothermie n'est, au contraire, qu'un accident ou une exception. A peine est-elle plus fréquente dans les maladies chroniques où elle n'apparaît, la plupart du temps, qu'à titre de complication intercurrente ou de phénomène ultime annonçant la mort à brève échéance. Aussi a-t-on pu dire que s'il y a, en pathologie, un processus fébrile traduit par l'hyperthermie, il n'y a pas de processus algide traduit par l'hypothermie ([1]).

Cette constatation prouve, une fois de plus, que les réactions morbides procèdent des réactions normales, dont elles ne sont, suivant l'opinion de Cl. Bernard, que la déviation ou l'exagération. A l'état physiologique, on le sait, le but essentiel et pour ainsi dire permanent de la régulation thermique est, avant tout, de lutter contre le refroidissement. Habitant d'un milieu dont la température est presque toujours inférieure à la sienne, l'homme est exposé en effet à une perpétuelle déperdition de chaleur. Il n'aurait donc pas tardé à mourir de froid, si l'organisme, pour s'adapter aux conditions d'existence qui lui sont faites, ne disposait de ressources en calorique presque inépuisables et n'était, de longue date, exercé à les mettre en œuvre. Cet excès de calorique, latent à l'état normal, se manifeste à l'état pathologique comme le premier signe du trouble apporté dans la régulation thermique. Par contre, il semble que

([1]) Hutinel, Des températures basses centrales. Thèse d'agrég., 1880, p. 7.

l'hypothermie ne puisse apparaître, aussi longtemps que les dernières réserves n'ont pas été épuisées et que l'organisme est encore capable d'en faire usage.

1. Quels sont les moyens de défense de l'organisme contre le refroidissement? On sait, tout d'abord, qu'il peut restreindre, dans une certaine mesure, son rayonnement périphérique, c'est-à-dire la quantité de chaleur qu'il cède à l'air ambiant. A cet égard, l'observation et l'expérimentation concourent à montrer que l'impression du froid sur la surface du corps détermine le resserrement immédiat des vaisseaux cutanés. Dès lors, le milieu intérieur, ou du moins le sang, est en partie soustrait à l'action du milieu extérieur, et le refroidissement est d'autant plus lent que la circulation de la peau devient moins active. C'est un fait auquel les recherches calorimétriques ont apporté une confirmation directe, car elles ont permis de constater que la chaleur dégagée par un animal à sang chaud décroît en même temps que la température extérieure, lorsque celle-ci s'abaisse au-dessous de 15 degrés ([1]). On a donc pu conclure avec raison, semble-t-il, que les Vertébrés supérieurs, et par conséquent l'homme, n'obéissent pas d'une façon absolue à la loi de Newton, puisque leur rayonnement n'est pas toujours proportionnel à la différence qui existe entre leur température propre et la température extérieure ([2]).

Toutefois, bien qu'il témoigne de l'énergie avec laquelle l'organisme réagit contre les causes de refroidissement, ce phénomène ne représente, sans doute, au point de vue de la défense de l'individu, qu'un moyen secondaire et, pour ainsi dire, provisoire. Il semble, en effet, être surtout en rapport avec la brusquerie de l'attaque ou, en d'autres termes, de l'excitation provoquée par le contact subit du froid. Mais, pour soutenir la lutte, alors même qu'elle est de courte durée, un autre mécanisme intervient : c'est l'augmentation de la production de chaleur.

La preuve en a été fournie, il y a longtemps déjà, par l'analyse des échanges respiratoires. Lavoisier et Séguin ([3]) ont montré que, chez l'homme, l'intensité de la consommation d'oxygène est en raison inverse du degré de la température extérieure. Pareille constatation a été faite par Delaroche ([4]), et ce même auteur a fait voir que l'exhalation d'acide carbonique s'accroît d'une façon parallèle, dans les mêmes conditions. Ces différents faits, maintes fois vérifiés par la suite, sont aujourd'hui définitivement acquis. Ils nous expliquent comment l'organisme est toujours en mesure de maintenir sa température à un niveau constant, et pourquoi, si considérable que soit la déperdition de chaleur, elle est toujours compensée par la production. En effet, si cette dernière n'est

([1]) D'Arsonval, *Bull. de la Soc. de biol.*, 1884, p. 721. — Ch. Richet, *Revue scientifique*, 1894, p. 135.

([2]) Cette conclusion a été combattue, dans ces dernières années, par M. Lefèvre. (*Bull. de la Soc. de biol.*, 1894-1899.)

([3]) *Mém. de l'Acad. des sciences*, 1789, p. 567.

([4]) *Journal de physique*, t. LXXVII, p. 5.

probablement pas, comme on l'a cru pendant longtemps, la conséquence directe des seules oxydations interstitielles, elle n'en est pas moins subordonnée à la présence constamment renouvelée de l'oxygène, source première de l'activité et de l'énergie cellulaires.

Cette exagération de la thermogenèse sous l'action du froid s'observe exclusivement, on le sait, chez l'homme et chez les Vertébrés supérieurs. Tous les autres animaux, au contraire, subissent l'influence directe du milieu ambiant et, à l'inverse des précédents, absorbent d'autant moins d'oxygène que la température extérieure est plus basse : chez eux, les combustions respiratoires, très intenses à 30 degrés, deviennent presque nulles à 0 degré. Or, il est facile de voir que cette différence si caractéristique dépend de l'organisation de l'animal et non pas d'une propriété inhérente à ses tissus mêmes. Ainsi un muscle de Mammifère, lorsqu'il est isolé du corps, obéit aux mêmes lois qu'un muscle de Batracien ou de Reptile; c'est-à-dire que, exposé à une basse température, il consomme moins d'oxygène que maintenu à une température élevée. Il y a donc, chez les animaux à sang chaud, un mécanisme spécial qui fait défaut chez les autres, et qui contrebalance l'action directe exercée par le froid sur les tissus isolés ([1]).

Sans examiner en détail tous les éléments constitutifs de ce mécanisme, on peut affirmer que sa mise en activité est réglée par le système nerveux. Les expériences de Pflüger ([2]), confirmées par celles de M. Frédéricq ([3]), ont établi que la section de la moelle, pratiquée sur le lapin, diminue dans des proportions considérables la quantité d'oxygène consommée. Elles ont fait voir, en outre, résultat dont il n'est pas besoin de souligner l'intérêt, que cette quantité d'oxygène varie désormais d'une façon parallèle à l'élévation ou à l'abaissement de la température extérieure, ce qui est le contraire de l'état normal. Elles permettent donc de dire, suivant l'expression si profondément vraie de Cl. Bernard, que la section de la moelle transforme un animal à sang chaud en un animal à sang froid.

A l'appui de cette conclusion viennent encore s'ajouter les résultats obtenus par Pflüger chez les lapins curarisés, résultats corroborés, dans une certaine mesure, par les recherches de Rumpf ([4]) et de M. Richet ([5]) sur les cobayes et sur les chiens morphinisés ou chloralisés. Dans ces cas, en effet, la production de chaleur intra-musculaire échappe au contrôle du système nerveux, et l'intensité des échanges respiratoires, subissant une diminution très marquée, n'est plus en rapport avec le degré de la température ambiante.

En résumé, ces différents faits s'accordent à montrer que l'organisme

([1]) L. Frédéricq, *Arch. de biol. de v. Beneden*, 1882, p. 687.
([2]) *Pflüger's Arch.*, t. X, p. 251; t. XIV, p. 471.
([3]) *Loc. cit.*, p. 746.
([4]) *Pflüger's Arch.*, t. XXXIII, p. 538.
([5]) *Arch. de physiol.*, 1890, p. 221.

n'est en mesure de faire face aux causes de refroidissement que grâce à l'intervention du système nerveux. C'est ce dernier qui préside aux relations réciproques du milieu intérieur et du milieu extérieur, et qui transmet au premier les impressions qu'il reçoit du second. Au contact du froid, l'excitation produite sur les extrémités périphériques des nerfs sensitifs remonte jusqu'aux centres cérébro-spinaux qui réagissent, d'une part en modérant l'afflux du sang dans les vaisseaux cutanés, d'autre part en accélérant les échanges respiratoires dans la profondeur des tissus (¹). Ainsi l'équilibre indispensable entre la déperdition et la production de chaleur est sans cesse conservé, et le niveau thermique reste constant aussi longtemps que le système nerveux n'est atteint ni dans son activité, ni dans son intégrité.

II. Cependant la stabilité de l'équilibre thermique n'est pas absolue, au sens strict du mot, puisque la température de l'homme présente des oscillations régulières, ascendantes pendant la veille, descendantes pendant le sommeil. C'est ainsi que l'écart entre le maximum diurne et le minimum nocturne atteint souvent 1 degré. On pourrait donc dire qu'il y a une sorte d'*hypothermie normale* qui commence le soir et finit le matin (Ch. Richet) (²).

Cette simple constatation atteste que l'organisme, selon qu'il est en état d'activité ou de repos, oppose au refroidissement une résistance variable (³). Mais, en dehors de cette condition générale, à laquelle

(¹) Cette accélération des échanges respiratoires dans la profondeur des tissus est, au moins pour une part, la conséquence de la vaso-constriction cutanée. En effet, en diminuant l'afflux du sang vers la périphérie, la vaso-constriction cutanée a pour résultat, non seulement de restreindre la perte de chaleur, mais encore de refroidir la peau, c'est-à-dire de *rendre plus intense l'excitation exercée par le froid extérieur* sur les extrémités périphériques des nerfs sensitifs. L'appareil vaso-moteur cutané est donc un des intermédiaires nécessaires entre l'action du froid à la périphérie et la réaction calorifique dans la profondeur.

(²) La chaleur animale, 1889, p. 69.

(³) Nous rappellerons, à ce propos, que l'hypothermie a été signalée, depuis longtemps déjà, chez les animaux attachés et maintenus immobiles, en vue d'une expérience (voy. Chossat. Thèse de Paris, 1820). Mais le degré de la température extérieure a, dans ces conditions, une influence capitale sur la marche du refroidissement. Ainsi, pendant les chaleurs de l'été, la température rectale d'un lapin, lié et étendu sur la planche à expériences, reste assez longtemps stationnaire et, parfois même, s'élève pendant le premier quart d'heure. Au contraire, lorsque la température du laboratoire est inférieure à 15 degrés, le même animal peut présenter un abaissement thermique de plus de 2 degrés, en trente minutes.

Fait intéressant, le refroidissement est plus rapide, lorsque le lapin est attaché sur le dos, que lorsqu'il est attaché sur le ventre. Voici, à cet égard, les résultats de quelques expériences que nous avons faites au Collège de France, la température du laboratoire ne dépassant pas 10 degrés :

19 janvier 1895.	Lapin	A (sur le ventre)	T. R. baisse de	1°,6	en 30 minutes.
	—	B (sur le dos).	—	2°	—
22 —	—	A —	—	1°,8	—
	—	B (sur le ventre)	—	1°,4	—
29 —	—	C —	—	1°,7	—
	—	D (sur le dos).	—	2°,4	—
31 —	—	C —	—	2°,9	—
	—	D (sur le ventre)	—	1°,6	—

Néanmoins, l'abaissement de la température d'un lapin attaché et étendu sur la planche à

n'échappe aucun être vivant, il existe, dans l'aptitude à lutter contre le froid, des différences individuelles qui relèvent de conditions particulières, assez puissantes pour exagérer ou pour diminuer l'amplitude des oscillations quotidiennes. Ces différences constituent, dans certains cas, autant de *causes prédisposantes* de l'hypothermie.

On sait, par exemple, que les petits animaux perdent proportionnellement plus de chaleur que les grands. En effet, plus l'animal est petit et plus la surface de son corps est étendue par rapport à son poids. Par suite, il a d'autant plus de tendance à se refroidir, au contact du milieu ambiant, que son volume est moins considérable. Pour défendre sa température, il doit donc augmenter ses combustions respiratoires, c'est-à-dire sa production de chaleur. Les analyses chimiques et la calorimétrie le démontrent surabondamment. Or, si l'animal brûle une partie de ses réserves à l'état normal, il est évident que celles-ci ne tarderont pas à s'épuiser, lorsque le froid extérieur deviendra plus intense. C'est une conclusion qu'est venue vérifier l'expérimentation, en montrant que, lorsqu'on plonge simultanément dans de l'eau froide un lapin et un chien, le premier se refroidit plus vite que le second. Le fait est, d'ailleurs, également vrai pour des animaux de même espèce, mais de taille différente, comme l'indiquent les recherches de M. Richet ([1]) sur les effets respiratoires et thermiques de la chloralisation, chez les chiens. Il s'agit par conséquent d'une loi générale qui est, sans aucun doute, applicable à l'homme.

A côté de l'influence de la taille, il faut placer celle du tégument. Plus ce dernier est épais, moins le rayonnement périphérique est intense, et mieux l'être vivant est protégé contre le froid. A peine est-il besoin de rappeler que le pelage des animaux est plus ou moins fourni, selon les climats et selon les saisons. L'homme, mal partagé à cet égard, a dû venir en aide par les vêtements à ses moyens de défense naturels. Mais il importe de remarquer que le rayonnement du corps humain n'est pas seulement en rapport avec le degré de constriction ou de dilatation des vaisseaux cutanés; il dépend aussi du pouvoir émissif de la peau, et, ici encore, les différences individuelles sont très accentuées. M. d'Arsonval ([2]) a fait voir, en effet, que la chaleur rayonnée peut varier du simple au double, chez deux sujets dont la température superficielle et, par conséquent, l'état de la circulation périphérique, sont identiquement les mêmes. Il faut donc admettre que les sécrétions cutanées, variables avec chaque individu, ont une influence très notable sur le dégagement de chaleur. Au reste, l'expérience confirme cette hypothèse, car, lorsqu'on enduit d'un corps gras la surface de la peau, on élève son pouvoir

expériences n'est pas dû à une diminution dans la production de chaleur. La thermogenèse est, au contraire, plus intense qu'à l'état normal, comme nous l'avons montré récemment (Soc. de biologie, avril 1898).

([1]) *Arch. de physiol.*, 1890, p. 221.

([2]) *Bull. de la Soc. de biologie*, 1884, p. 721.

émissif, précisément du simple au double. Ces faits sont à rapprocher de ceux que les physiologistes ont observés depuis longtemps, chez les animaux recouverts de vernis ou d'huile et qui, dans ces conditions, ne tardent pas à mourir de froid, parce que les pertes de chaleur sont considérablement accrues.

Les différences de taille et de tégument modifient surtout la *résistance physique* de l'individu. Il nous reste à examiner les conditions qui agissent sur la *résistance physiologique* : ce sont l'âge, le sexe et, surtout, l'état général du sujet.

L'âge a une influence très remarquable sur la régulation thermique. Comme l'a parfaitement vu Edwards ([1]), dans ses expériences sur les animaux à sang chaud, la faculté de produire de la chaleur est à son minimum, à l'époque de la naissance, et s'accroît progressivement jusqu'à l'âge adulte. Le fait est surtout bien marqué aux premiers jours de la vie. On sait, en effet, que la température des Mammifères et des enfants nouveau-nés se comporte d'une façon analogue à celle des animaux à sang froid, c'est-à-dire tend à s'élever ou à s'abaisser parallèlement aux variations de la température extérieure. A mesure que l'organisme, en se développant, s'adapte mieux à son milieu, la puissance calorifique augmente. On peut donc dire, et cette notion a son importance clinique, que l'enfant très jeune se refroidit plus facilement que l'homme fait. Il en est de même chez les vieillards, au moins d'une façon générale. Sans doute, dans les circonstances ordinaires, ces derniers ont une température rectale sensiblement équivalente à celle de l'adulte, mais ils résistent moins longtemps que celui-ci aux causes extérieures de refroidissement, car leurs échanges respiratoires sont très diminués.

L'influence du sexe n'est pas aussi nettement démontrée; il semble cependant que, toutes choses égales d'ailleurs, la femme succombe plus vite que l'homme, dans la lutte contre le froid ([2]).

Mais, de toutes les conditions qui modifient les résistances de l'organisme, la plus importante au point de vue clinique est l'état général du sujet. En effet, selon qu'il est robuste ou affaibli, bien portant ou malade, l'homme maintient plus ou moins énergiquement son niveau thermique. Tous les physiologistes, dit Gavarret ([3]), connaissent ces hommes de constitution athlétique, dont le système musculaire est excessivement développé et qui peuvent supporter sans danger, ou même sans éprouver aucune incommodité, l'influence de températures très basses; ces hommes ont nécessairement la propriété de produire beaucoup de chaleur. Par contre, il est permis de dire que tout individu débile et affaibli, alors même qu'il paraît bien portant, doit produire peu de chaleur et se mal défendre contre les influences hypothermisantes. C'est un fait bien connu

([1]) Influence des agents physiques sur la vie, 1824, p. 132.
([2]) Gavarret, De la chaleur produite par les êtres vivants, 1855, p. 329.
([3]) *Loc. cit.*, p. 330.

que la plupart des sujets dont la température s'abaisse sous l'action du froid sont des sujets en état d'ivresse ou d'alcoolisme chronique ou, en un mot, de misère physiologique.

Tout proches d'eux, mais ayant déjà franchi la limite qui sépare la santé de la maladie, peuvent se placer ceux qui sont atteints d'une affection chronique, à marche torpide, et sans effet thermique habituel. Ainsi, dans certaines anémies, dans les cirrhoses, le scorbut, le purpura, il suffit parfois d'une épistaxis ou d'une hémoptysie pour provoquer une chute de température, alors que, chez l'homme sain, les mêmes accidents n'ont aucune influence appréciable.

Cette différence très nette, dans la résistance opposée au refroidissement par l'organisme selon qu'il est bien portant ou malade, n'est pas spéciale, d'ailleurs, à telle ou telle maladie prise en particulier; elle est, au contraire, l'expression de la maladie elle-même, quelle qu'en soit la nature ou la forme. Témoin l'action des bains froids, lesquels n'abaissent qu'exceptionnellement la courbe thermique de l'homme sain et modifient profondément celle du fébricitant. C'est ainsi qu'on a vu des typhiques, traités par la méthode de Brand, présenter des températures de 35°,6 et même de 35 degrés. L'air froid a une action analogue. Glaser [1] a vu, chez un malade atteint de pneumonie chronique, la température s'abaisser jusqu'à 32 degrés, après un voyage en voiture découverte, par un temps froid. Le même auteur rapporte l'observation d'une malade qui, au milieu d'une fièvre typhoïde, présenta, dans les mêmes conditions, une température axillaire de 26°,2. Enfin, en dehors de toute variation du milieu extérieur, il faut mentionner, ici encore, l'influence hypothermisante des pertes de sang. N'est-ce pas précisément dans la fièvre typhoïde que l'apparition d'une brusque dépression thermique permet de soupçonner, presque toujours à juste titre, l'existence d'une hémorragie intestinale?

Tous ces faits sont assez significatifs pour démontrer l'influence de l'état général sur la résistance de l'organisme aux diverses causes de refroidissement. Comme l'a dit Lorrain [2], les ressources du malade sont moins riches que celles de l'homme bien portant, et la limite où commence à survenir le refroidissement est atteinte plus vite.

[1] Cité par Hutinel, *loc. cit.*, p. 51, et p. 143.
[2] Température du corps humain, t. II, 1877, p. 545.

CHAPITRE II

CAUSES DE L'HYPOTHERMIE

Après avoir étudié, à un point de vue général, les moyens de résistance opposés par l'organisme au refroidissement, ainsi que les diverses conditions qui viennent les renforcer ou les affaiblir, il convient d'examiner quelles sont les influences capables d'en triompher, ou, en d'autres termes, quelles sont les *causes déterminantes* de l'hypothermie. Si nombreuses qu'elles soient, elles se ramènent, en somme, à six principales, autour desquelles viennent se grouper toutes les autres; ce sont le froid, l'inanition, les traumatismes, les intoxications et auto-intoxications, les infections.

1° *Froid.* — Bien qu'on puisse considérer le froid, c'est-à-dire la différence qui existe normalement entre la température du milieu extérieur et celle du milieu intérieur, comme la cause essentielle de l'hypothermie, son action isolée est rarement efficace, puisque, s'exerçant toujours à des degrés divers, elle provoque sans cesse l'organisme à des réactions compensatrices. Aussi, pour prévenir l'effet de ces dernières, faut-il, le plus souvent, une coalition des différentes causes que nous venons d'énumérer.

Sans doute, lorsqu'il agit d'une façon prolongée, le froid semble suffire par lui-même à modifier la température du corps humain. Ainsi, celle-ci subit un léger abaissement chez l'homme transporté d'un climat chaud dans un climat froid. Dans ces conditions, J. Davy [1] a vu la température buccale tomber de 37°,7 à 36°,8, pour un écart de 8 degrés environ dans la température ambiante; Eydoux et Souleyet [2] ont noté une diminution de 1°,6 (température rectale), coïncidant avec une dépression extérieure de 40 degrés; enfin Brown-Séquard [3] a observé une différence de 0°,5 (température buccale), alors que la température atmosphérique s'était abaissée de 29°,5 à 16 degrés. Ces résultats ont été confirmés par les recherches de MM. Mantegazza [4], Jousset [5], etc. Mais, comme on le voit, les variations constatées sont minimes. De plus, elles paraissent essentiellement passagères, car, après un séjour de quelque durée sous les mêmes latitudes, la température centrale revient à son

[1] *Philosoph Transactions*, 1845, p. 61.
[2] *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 1858, p. 457.
[3] *Journal de physiologie*, 1859, p. 549.
[4] *Presse méd. belge*, t. XV, 1863, p. 14.
[5] Cité par Ch. Richet, *loc. cit.*, p. 181.

niveau antérieur, comme le montrent les observations de M. Boileau [1]. C'est la conséquence de l'acclimatement, c'est-à-dire de l'adaptation de l'organisme aux nouvelles conditions d'existence qui lui sont faites.

En réalité, lorsque le froid parvient accidentellement à détruire l'équilibre thermique et à menacer la vie de l'individu, on peut presque toujours affirmer qu'il y a eu action combinée de différentes causes, inanition, intoxication, infection, etc., ayant préparé le terrain et modifié la résistance de l'organisme : témoin les nombreux cas, partout cités, de mort par le froid pendant la retraite de Russie; témoin aussi les faits d'hypothermie, mentionnés par différents auteurs, tels que Peter [2], Bourneville [3], Glaser [4] et quelques autres. Dans toutes ces observations, où la température centrale variait de 27°,4 à 24°,7, il s'agissait d'individus pris de boisson ou déjà malades, avant de s'être trouvés accidentellement exposés au froid par une nuit d'hiver.

Il importe d'ailleurs de tenir compte, non seulement de l'intensité et de la durée du froid extérieur, mais encore de la nature du milieu par l'intermédiaire duquel il s'exerce. A température égale, l'air sec est moins redoutable que l'air humide; il est surtout moins redoutable que l'eau, car il ne provoque pas, à beaucoup près, la même soustraction de calorique.

De nombreuses expériences ont fait voir, en effet, que l'eau froide, milieu auquel l'organisme n'est pas normalement adapté, détermine plus rapidement que l'air froid l'apparition de l'hypothermie. L'un des premiers, Currie [5] a constaté, chez un adulte vigoureux et bien portant qu'il immergeait, pendant une douzaine de minutes, dans de l'eau salée à 7 ou 8 degrés, un abaissement thermique de 2°,5 (température buccale); cet abaissement s'accentuait encore au sortir de l'eau, si bien que, trois heures plus tard, la température n'était pas encore revenue à son niveau normal. D'autres auteurs ont repris ces mêmes recherches et sont parvenus à des résultats analogues. Jurgensen [6], en particulier, a vu la température rectale, après un bain très froid, descendre à 35°,1. D'après M. Aubert [7], cette même température, sous l'action d'un bain de mer prolongé, commence à fléchir au bout du premier quart d'heure, pour s'abaisser de 0°,5 en une demi-heure, et de 0°,6 en une heure. Plus récemment, M. Lefèvre [8] a noté que l'influence hypothermisante de l'eau froide varie considérablement, comme celle de l'air froid, avec l'état général du sujet; lorsque ce dernier est progressivement entraîné, un bain à 11 ou 12 degrés ne diminue la température rectale que de 0°,1

(1) *Lancet*, 1878, t. I, n° 12.
(2) *Gaz. hebd.*, 1872, p. 54.
(3) *Gaz. des hôpit.*, 1872, p. 52.
(4) Cité par Hutinel, *loc. cit.*, p. 22.
(5) Med. reports of the effects of water cold and worm, etc. Londres, 1814.
(6) *Deutsches Arch. für klin. Med.*, 1867, p. 166; 1868, p. 110.
(7) *Rev. des sc. méd.*, 1883, t. XXI, p. 510.
(8) *Bull. de la Soc. de biol.*, 1894, p. 516.

en douze minutes, tandis que, dans le cas contraire, il l'abaisse de 1 degré environ en quelques secondes.

En somme, la plupart des faits de ce genre sont d'ordre expérimental et non d'ordre clinique. Aussi sont-ce les recherches faites sur les animaux, d'ailleurs moins résistants que l'homme au refroidissement, qui nous en fournissent le plus grand nombre d'exemples.

Les résultats obtenus par Magendie (1) sont très instructifs à cet égard, car ils nous font voir jusqu'à quelles limites l'hypothermie consécutive à la réfrigération est compatible avec la vie. Ils ont montré qu'un animal plongé pendant quelques minutes seulement dans de l'eau à 0° — 8°, continue à se refroidir au sortir du bain, à condition que sa température ait été abaissée, du fait de l'immersion, jusqu'aux deux tiers de sa hauteur normale (soit à 26 degrés environ). Pour l'empêcher de succomber à bref délai, il faut donc se hâter de l'envelopper de couvertures et le placer dans un milieu chaud. En effet, il serait trop tard pour intervenir, si on laissait le refroidissement s'accentuer et la température tomber au-dessous de 20 degrés. Les mêmes phénomènes se produisent, bien que moins accentués, lorsqu'on se borne à mouiller l'animal avec de l'eau froide ou, mieux encore, avec des liquides très vaporisables, tels que l'éther et l'alcool.

Pareilles constatations ont été faites par Walther (2) et par Horwath (3). Ce dernier auteur a constaté, en outre, que le réchauffement des animaux refroidis, lorsqu'on pratique en même temps la respiration artificielle, permet souvent de rappeler à la santé ceux mêmes dont la température est descendue au-dessous de 20 degrés. On comprend quelles applications pratiques découlent de ces diverses expériences.

L'hypothermie plus ou moins accentuée qui peut succéder, chez l'animal ou même chez l'homme, à l'action d'un froid excessif et prolongé est-elle exclusivement due à l'exagération des pertes de chaleur? Sans doute, celles-ci jouent un rôle important, comme le démontre l'influence hypothermisante plus ou moins énergique des différents milieux: mais, à côté d'elles, d'autres facteurs interviennent qui agissent sur la thermogenèse proprement dite. S'il n'en était pas ainsi, pourquoi un animal refroidi au delà de certaines limites serait-il incapable, une fois soustrait au contact du milieu réfrigérant, de recouvrer spontanément sa température normale? Les analyses chimiques (4) ont d'ailleurs montré que, dans ces conditions, le sang veineux et le sang artériel ont presque la même teneur en oxygène, ce qui indique un ralentissement considérable des échanges interstitiels. De plus, un fait très intéressant, mis en lumière par Magendie (5), nous apprend que cette impuissance de la fonction calo-

(1) *Union méd.*, 1850, p. 188 et 192.
(2) *Virchow's Arch.*, 1862, p. 414-417.
(3) *Pflüger's Arch.*, 1876, t. XII, p. 278.
(4) Quinquaud, *Journal de l'anat.*, 1887, p. 327
(5) *Loc. cit.*, p. 192.

rifique correspond à l'anesthésie de la peau. Dès lors on comprend que, l'impression du froid sur les extrémités cutanées des nerfs sensitifs n'étant plus transmise aux centres nerveux, ceux-ci sont rendus incapables de régler la production de chaleur d'après l'intensité du rayonnement périphérique et, par conséquent, de prévenir le refroidissement, pour peu que la température extérieure soit inférieure à la température centrale. C'est là, du moins, une des conditions qui expliquent l'hypothermie. Mais il y en a certainement d'autres, aussi importantes, parmi lesquelles il faut mentionner, en particulier, l'état de choc déterminé par l'impression brusque du froid.

Dans tous les cas, on peut conclure que celui-ci agit sur la thermogenèse de la même façon que la section de la moelle, les injections de curare ou les anesthésiques, puisque c'est en paralysant le système nerveux qu'il parvient à abaisser la température centrale et à faire d'un animal à température constante un animal à température variable.

2° *Inanition.* — Les aliments représentent, on le sait, la source la plus importante de la chaleur animale, puisqu'ils apportent, sous forme de carbone et d'hydrogène, le combustible indispensable au fonctionnement des organes. Par suite, la privation d'aliments devrait avoir pour conséquence fatale de supprimer la production de chaleur, si l'organisme ne savait trouver, dans ses propres tissus, une réserve de matériaux hydrocarbonés, capable de subvenir, pour un temps plus ou moins long, à l'entretien de la thermogenèse. Celle-ci ne subit donc qu'un faible ralentissement, aussi longtemps, du moins, que l'inanition n'a pas atteint ses dernières limites, comme le montrent les analyses des échanges respiratoires et les mensurations thermométriques. Sans insister sur les premières, qui toutes s'accordent à noter une diminution de l'oxygène absorbé et de l'acide carbonique exhalé, nous aborderons seulement l'étude des secondes.

Les renseignements fournis par la clinique sont peu nombreux, il est vrai, et d'ailleurs nécessairement complexes, puisque les états morbides que vient compliquer l'inanition peuvent agir par eux-mêmes, et d'une façon spéciale, sur la courbe thermique. Il suffit de rappeler, à cet égard, que dans les maladies aiguës fébriles, où la privation d'aliments est en général presque absolue, la température se maintient néanmoins au-dessus du niveau normal pendant plusieurs jours et souvent même plusieurs semaines. Dans quelques maladies chroniques, l'alimentation insuffisante a, sans doute, une grande influence sur l'évolution des phénomènes et l'ensemble du tableau symptomatique; mais, là encore, cette influence est plus ou moins nette, en raison des conditions dans lesquelles elle s'exerce.

Cependant on a remarqué que, dans les cas de cancers du foie, de l'œsophage, de l'estomac ou de l'intestin, lesquels conduisent fatalement à l'inanition, l'hypothermie apparaît presque toujours, au bout d'un cer-

tain temps, alors que dans le cas de cancers siégeant sur un autre organe, la température ne subit, au contraire, aucune modification ([1]).

La même remarque semble applicable à toutes les maladies, générales ou locales, qui déterminent des troubles digestifs profonds ou persistants. C'est ainsi que l'état morbide auquel on a donné le nom d'athrepsie, chez le nouveau-né, s'accompagne toujours d'un abaissement thermique très accentué. Nous savons, en effet, que la régulation thermique du nouveau-né est imparfaite; aussi comprend-on que l'inanition agisse très rapidement sur la température de ce dernier. Chez lui, comme l'a dit Parrot ([2]), deux ou trois jours perdus pour l'alimentation équivalent à un arrêt de mort.

Chez l'adulte, au contraire, la résistance est beaucoup plus grande, ainsi qu'en témoignent tous les faits connus d'abstinence volontaire ou forcée. Nous n'avons malheureusement pas de renseignements précis sur la marche de la température, dans ces conditions. Jurgensen ([3]) a noté qu'elle s'abaisse de 1 ou 2 dixièmes de degré au-dessous de la normale, pendant les trente-huit premières heures, puis qu'elle remonte à son niveau initial et le dépasse même dans les heures suivantes, ascension qui s'explique par la consommation des éléments propres des tissus. Mais ces expériences n'ont pas été poussées au delà d'une soixantaine d'heures. Seules, par conséquent, les recherches sur les animaux permettent d'analyser, dans tous ses détails, l'influence qu'exerce l'inanition sur la courbe thermique.

A cet égard, le travail de Chossat ([4]) a fourni les documents les plus complets et a conduit à des résultats qu'on peut considérer comme définitifs. Chez les animaux (pigeons, tourterelles, lapins, cobayes) privés de toute nourriture, l'abaissement thermique se fait en deux périodes : dans l'une, qui va du premier à l'avant-dernier jour de la vie, la température décroît très lentement, en moyenne de 0°.5 par jour; dans l'autre, qui ne comprend que le jour de la mort, la chute s'accentue brusquement et atteint 14 degrés en moins de vingt-quatre heures. Par suite, en comparant les deux périodes, on voit que, dans la seconde, l'abaissement thermique est 47 fois plus rapide que dans la première. Ce phénomène si remarquable montre avec quelle énergie l'organisme a su lutter jusqu'au bout, utilisant toutes ses réserves pour entretenir la production de calorique, en dehors de tout apport extérieur.

Cependant une observation attentive montre que la régulation thermique a perdu, dès les premiers jours, une partie de son activité normale. En effet, si la température diurne, prise à midi, n'accuse qu'une dépression moyenne de 0°5, la température nocturne, prise à minuit,

([1]) Charcot, Leçons sur les maladies des vieillards, 2e édit., 1874, p. 281. — Joffroy, *Bull. de la Soc. de biol.*, 1869, p. 225.
([2]) *Arch. de physiol.*, 1868, p. 627.
([3]) *Deutsches Arch. für klin. Med.*, t. III, p. 166; t. IV, 5. 110.
([4]) Recherches expérimentales sur l'inanition, 1840.

accuse une dépression d'environ 5 degrés. L'amplitude des oscillations quotidiennes a donc augmenté dans des proportions considérables, puisque l'écart compris entre le maximum et le minimum de la courbe thermique s'élève à 5°,28 chez l'animal privé d'aliments, alors qu'il était seulement de 0°,74 chez le même animal bien nourri. Pourquoi cette différence? Chossat n'hésite pas à l'attribuer à l'influence excitatrice du système nerveux sur la calorification, influence qui s'exercerait avec beaucoup plus d'intensité pendant la veille que pendant le sommeil.

A l'appui de cette manière de voir, il apporte, d'ailleurs, une constatation très intéressante. Lorsque, prenant la température à minuit, il maintient l'animal éveillé un certain temps, le niveau thermique de ce dernier se relève peu à peu et finit par atteindre un degré aussi élevé qu'à midi. Cette lente ascension ne dépend-elle pas, comme le dit Chossat, du rétablissement progressif de la chaleur animale par la cessation de la cause (sommeil) qui avait amené le refroidissement?

A mesure que l'inanition se prolonge, l'abaissement thermique persiste plus avant dans la matinée et commence plus tôt dans l'après-midi. En même temps, après avoir traversé parfois une phase d'agitation, l'animal tombe dans un état de stupeur plus ou moins profonde qui coïncide avec la deuxième période, c'est-à-dire avec la chute de la courbe thermique. Bientôt l'insensibilité devient presque absolue, la station debout impossible, et la mort survient enfin au moment où la température centrale atteint 24 ou 25 degrés.

Cette hypothermie si accentuée, qui a fait dire à Chossat que les animaux inanitiés mouraient de froid, lui a suggéré l'idée d'une expérience dont les résultats éclairent d'un jour singulier le mécanisme des phénomènes observés. Lorsque l'animal est parvenu au dernier degré de la stupeur et du refroidissement compatibles avec la vie, on peut encore le soustraire à la mort imminente et même le ranimer complètement si on le place dans une étuve, pendant plusieurs heures. Dans ces conditions, on le voit peu à peu se réveiller de sa stupeur, se redresser sur ses pattes, essayer de marcher ou de voler, reprendre, en un mot, l'aspect qu'il présentait vers la fin de la première période. Mais, dès qu'on le retire de l'étuve et qu'on l'abandonne à lui-même, la température rectale qui était remontée s'abaisse rapidement et la mort survient aussitôt que le niveau thermique est retombé au point où il se trouvait avant le réchauffement artificiel. En résumé, par le fait de l'inanition, l'animal à sang chaud a perdu la propriété de conserver sa chaleur normale; il subit l'influence du milieu ambiant, il est devenu animal à sang froid.

C'est là un fait du plus haut intérêt et dont la réalité est confirmée, d'une façon décisive, par l'expérience suivante. Elle montre que ce même animal, impuissant à conserver par lui-même le degré de température que lui avait communiqué l'étuve, peut recouvrer cependant cette propriété perdue, lorsqu'on lui restitue, en même temps que la chaleur artificielle, une quantité suffisante d'aliments. En effet, de même que le réchauffement

fait reparaître la sensibilité et la motricité, de même il rétablit la fonction digestive, abolie par l'hypothermie. Aussi, lorsqu'on rend à l'animal la nourriture dont on l'avait privé, ne tarde-t-il pas à pouvoir absorber et assimiler de nouveau une partie des matériaux nutritifs qu'on lui fournit. Bref, il recommence peu à peu à produire de la chaleur, et, au bout de quelques heures ou de quelques jours, il est en mesure de conserver sa température normale; il a donc recouvré la caloricité; il est redevenu, en d'autres termes, animal à sang chaud. Tels sont les faits sur lesquels Chossat s'est appuyé pour émettre cette conclusion, dont l'évidence semble incontestable : que l'inanition, poussée jusqu'à la mort imminente, a pour effet d'éliminer toute la masse des matériaux calorifiques mise en réserve par l'organisme.

3° *Traumatismes.* — L'hypothermie, de même que l'hyperthermie, a été signalée depuis longtemps comme une complication des grands traumatismes. Mais elle n'a été étudiée avec quelque précision que depuis Jordan (1), Clark (2), Savory (3), Demarquay (4), etc. Elle fait, en somme, presque toujours partie, à un degré plus ou moins accentué, de l'ensemble des accidents présentés par certains blessés : prostration des forces, pâleur des téguments, affaiblissement des contractions cardiaques, tous symptômes qu'on a désignés sous le nom de choc traumatique. Si, avec Brown-Séquard, on admet que le choc traumatique est constitué par l'ébranlement du système nerveux et les phénomènes d'inhibition qui en sont la suite, c'est-à-dire les syncopes cardiaque et respiratoire, et surtout le ralentissement des échanges, on comprend que l'hypothermie soit une des principales manifestations de cet état morbide.

Le plus souvent, en effet, elle succède à une commotion ou à une contusion violentes, telles qu'en peuvent déterminer, par exemple, une chute d'un lieu élevé, un éclat d'obus, l'écrasement d'un membre. Elle apparaît parfois aussi, et pour les mêmes raisons, à la suite de certaines opérations chirurgicales, grandes amputations ou désarticulations, ovariotomies, etc. Il faut noter cependant que le choc opératoire, et par conséquent l'hypothermie, sont devenus beaucoup plus rares depuis l'emploi de l'anesthésie.

Cette constatation semblerait indiquer que la douleur est un des facteurs de la dépression thermique observée dans les grands traumatismes. Rappelons à ce propos que plusieurs physiologistes, parmi lesquels Cl. Bernard (5), Mantegazza (6), Heidenhain (7), ont noté que l'excitation des nerfs sensitifs est toujours suivie d'un abaissement plus ou moins accentué de la température centrale. Heidenhain, en particulier, cherchant l'explica-

(1) *The British med. Journal*, 1867, t. I, p. 73.
(2) Lectures on the principles of surgical diagnosis. Londres, 1870, p. 65.
(3) Collapse, and the gen. affects of shock. *A System of Surgery* (Holmes). 1870 t. I. 2e éd., p. 764.
(4) *Comptes rendus de l'Acad. des sc.*, 1871, t. LXXIII, p. 471.
(5) Leçons sur les liquides de l'organisme, p. 155.
(6) *Gaz. méd. ital. Lomb.*, nos 26 à 29, 1866.
(7) *Pflüger's Arch.*, 1870, p. 504.

tion de ce phénomène, l'attribue à l'accélération du cours du sang et, par suite, à l'augmentation des pertes de chaleur à la périphérie du corps. Il a vu, en effet, que l'hypothermie ne se produit pas, lorsque l'animal dont on électrise les nerfs sensitifs est placé dans un milieu chaud. On peut d'ailleurs admettre que, très vraisemblablement, une douleur intense agit non seulement sur la circulation, mais encore sur la thermogenèse elle-même, par l'intermédiaire des centres nerveux, dont elle inhibe ou paralyse l'activité normale.

Quelle que soit, du reste, la violence du traumatisme, son action hypothermisante dépend en grande partie de l'état général du blessé. De grandes fatigues ou de grandes privations, la dépression ou les surexcitations morales, l'alcoolisme, etc., constituent autant de causes prédisposantes (Demarquay, Redard)[1]. Il en est de même de l'hémorragie et de l'inanition (Chossat, Cl. Bernard)[2]. Quant à l'influence de l'âge, elle a été très discutée. Si, chez le vieillard, le choc traumatique paraît moins fréquent que chez l'adulte, toute proportion gardée, c'est vraisemblablement parce que les manifestations en sont moins bruyantes. En revanche, elles se prolongent plus longtemps et entraînent plus souvent la mort (Roger)[3]. Par contre, l'enfant y semble réellement moins exposé, et l'on peut expliquer cette immunité relative par l'absence des causes prédisposantes que nous venons d'énumérer, de même que par l'intégrité des différents organes.

Le siège des traumatismes a aussi une très grande importance. Les coups ou blessures qui portent sur la tête, l'épigastre, l'abdomen, le testicule, engendrent plus spécialement les phénomènes que nous étudions. Il en est de même des lésions étendues de la peau, en raison sans doute de la multiplicité des rameaux sensitifs qui s'y terminent. En un mot, le choc traumatique est d'autant plus fréquent que la région traumatisée est en relations plus étroites avec le système nerveux.

A cet égard, on peut diviser les causes du choc et de l'hypothermie qui l'accompagne en deux groupes principaux, selon que le traumatisme s'exerce directement sur l'axe cérébro-spinal, ou atteint seulement les terminaisons périphériques des nerfs sensitifs.

a. *Traumatismes de l'axe cérébro-spinal.* — Si la régulation thermique est sous la dépendance du système nerveux, puisque lui seul peut maintenir dans un égal rapport la production et la perte de chaleur, on conçoit qu'un traumatisme de l'axe cérébro-spinal soit, plus que tout autre, capable de rompre cet équilibre et, selon le sens de la modification survenue, de donner lieu à une élévation ou à un abaissement de la température centrale. La clinique et l'expérimentation s'accordent à en fournir la preuve, en montrant que les deux phénomènes ne sont pas exclusifs l'un de l'autre, mais peuvent se succéder chez le même individu.

(1) *Arch. génér. de méd.*, 1872, t. I, p. 29.
(2) Leçons de pathologie expérimentale, 2e édit., p. 120.
(3) *Arch. de physiologie*, 1893, p. 577.

Le fait est surtout vrai pour les *lésions du cerveau*. Dans ces cas, lorsque la température est prise peu de temps après le traumatisme, on constate le plus souvent une hypothermie manifeste (35 ou 36 degrés), qui s'accompagne en général des autres symptômes du choc. Puis le thermomètre remonte progressivement, et, au bout de huit ou dix heures, il est presque toujours au-dessus de la normale. D'après les recherches expérimentales de M. Duret (¹), l'hypothermie ne serait cependant pas le phénomène primitif, au sens étroit du mot, car elle est précédée d'une phase d'hyperthermie, très courte d'ailleurs, et qui lui fait place après avoir persisté quelques minutes seulement (²).

La dépression thermique est encore plus nette, dans les cas d'hémorragie ou d'embolie cérébrales, véritables traumatismes internes comme les appelle M. Roger. Aussi, au double point de vue étiologique et symptomatique, doivent-elles être rapprochées des traumatismes externes. Comme l'ont bien montré les travaux de Charcot (³) et de ses élèves, l'hypothermie est, en effet, absolument caractéristique de l'attaque d'apoplexie. Dès les premières heures, la température rectale descend à 36 degrés, souvent même plus bas, en particulier lorsque les ventricules et les méninges sont intéressés, et elle ne revient à la normale que vingt ou vingt-quatre heures plus tard. Parfois même, lorsque l'hémorragie se fait en plusieurs temps, la période de réaction secondaire est interrompue, de sorte que la colonne thermométrique, au lieu de s'élever au-dessus de 38 degrés, comme c'est la règle, subit un nouvel abaissement (⁴). Au point de vue clinique, l'hypothermie a donc une grande importance, puisqu'elle permet de faire le diagnostic entre l'attaque d'apoplexie proprement dite, et l'attaque apoplectiforme, symptomatique d'une affection cérébrale plus ou moins ancienne et toujours accompagnée d'hyperthermie.

Moins nombreuses sont les observations qui se rapportent à l'influence des *traumatismes bulbaires* sur la calorification. L'expérimentation a cependant fait voir, depuis longtemps, que toutes les lésions de la moelle allongée sont suivies d'hypothermie. Seules, celles qui atteignent exactement la ligne de démarcation bulbo-protubérantielle produiraient l'effet inverse (Tscheschichin). Chez l'homme d'ailleurs, les phénomènes thermiques qui accompagnent les hémorragies ou les ramollissements du bulbe ne diffèrent pas de ceux qui suivent les hémorragies du cerveau. Un fait très intéressant de Lemcke (⁵) nous montre que l'hypothermie est parfois très accentuée, à la suite d'une lésion minime. Cet auteur a vu, en effet, chez un malade brusquement atteint d'accidents bulbaires (anar-

(¹) Études expérimentales sur les traumatismes cérébraux. Thèse de Paris, 1878, p. 90.

(²) Chez l'homme, l'*hyperthermie* se produit parfois comme le *premier symptôme du traumatisme cérébral* et peut durer *plusieurs heures*, ainsi que nous l'avons montré dans notre thèse. (Hyperthermie centrale consécutive aux lésions de l'axe cérébro-spinal, 1893, p. 55 et 58.)

(³) *Bull. de la Soc. de biol.*, 1867, p. 92.

(⁴) Bourneville, Thermométrie clinique dans l'hémorrhagie cérébrale. Thèse de Paris, 1870.

(⁵) *Deutsches Arch. für klin Med.*, 1884, p. 84.

thrie, dysphagie, ralentissement et affaiblissement du pouls, dyspnée de Cheynes-Stokes), la température rectale s'abaisser rapidement jusqu'à 25 degrés, puis se relever si lentement, que trente ou quarante heures plus tard, au moment de la mort, elle n'avait pas encore dépassé 28 degrés. L'autopsie ne permit de constater, sous le plancher du quatrième ventricule, qu'une très légère suffusion sanguine, visible seulement au microscope, et limitée à l'espace qui sépare les noyaux de l'acoustique et du pneumogastrique.

Quant aux *lésions de la moelle*, on sait, depuis les recherches de Chossat([1]), que les sections de cet organe s'accompagnent d'un abaissement thermique très prononcé, et toutes les expériences faites jusqu'ici, en exceptant peut-être celles de Naunyn et Quincke([2]), ont nettement établi la réalité et la constance du phénomène. Chez l'homme cependant, il n'en est pas toujours ainsi : dans certains cas de contusions ou de ruptures médullaires, la température suit, il est vrai, la même marche qu'après un traumatisme cérébral, s'abaissant d'abord pour se relever ensuite; mais, plus souvent peut-être, une seule de ces deux périodes se montre exclusivement, et l'hyperthermie primitive n'est guère moins fréquente que l'hypothermie. D'après Brown-Séquard([3]), il faudrait admettre, dans le premier cas, une paralysie de la moelle, suivie d'asphyxie, et, dans le second, une excitation de la moelle, suivie de syncope. Quoi qu'il en soit, et pour nous en tenir simplement à l'influence hypothermisante des traumatismes médullaires, nous nous bornerons à mentionner les observations bien connues de Fischer([4]), de Teale ([5]), de Nieden ([6]), dans lesquelles la température rectale s'est abaissée, du fait de la lésion, jusqu'à 30 et même 27 degrés.

Peut-être serait-il légitime, avant d'aborder l'étude des traumatismes périphériques, de parler de l'action du *choc moral* sur la température. Celui-ci n'est-il pas, en effet, une sorte de traumatisme psychique, et n'occupe-t-il pas une place importante dans la production des phénomènes algides qui succèdent à certains traumatismes accidentels ou chirurgicaux? La chose est possible, sans doute. Toutefois, si l'on peut citer des cas de mort subite, consécutive à des phénomènes d'inhibition provoqués par une émotion vive et soudaine, il n'existe, pour ainsi dire, pas de données précises sur les modifications thermiques observées dans ces conditions.

b. *Traumatismes des nerfs sensitifs.* — L'hypothermie est une conséquence fréquente de l'excitation indirecte des centres nerveux par un traumatisme périphérique. Il convient d'étudier successivement, à ce point de vue, l'influence des lésions osseuses, viscérales et cutanées.

D'après certains auteurs, les *traumatismes osseux* auraient une action

([1]) Influence du système nerveux sur la chaleur animale. Thèse de Paris, 1820.
([2]) *Reichert's u. Dubois-Reymond's Arch.*, 1869, p. 174 et 520.
([3]) *Dublin quarterly Journal of med. sc.*, 1865, p. 421.
([4]) *Berl. klin. Woch.*, 1871, p. 24.
([5]) Cité par Hutinel, *loc. cit.*, p. 10.
([6]) *Berl. klin. Woch.*, 1878, p. 742.

hypothermisante spéciale. Jordan a noté, par exemple, au cours d'une amputation, que la température, d'abord stationnaire, s'abaisse dès que l'os est entamé. On sait d'ailleurs que Pirogoff a vu la mort survenir, dans les mêmes conditions, au moment où la scie attaquait le périoste. Les lésions osseuses peuvent donc jouer, dans la production du choc traumatique, le rôle de causes déterminantes. C'est ainsi que la plupart des observations d'hypothermie rapportées par Demarquay et Redard ont trait à de grands fracas osseux. Cependant, dans ces différents cas, l'abaissement thermique est relativement moindre que dans ceux qui nous restent à examiner.

Tout *traumatisme viscéral* est susceptible d'engendrer l'hypothermie. Mais celle-ci est surtout accusée lorsque le traumatisme atteint un viscère abdominal, même d'une façon indirecte. Un coup violent, porté sur les régions épigastrique ou hypogastrique, suffit parfois, en l'absence de toute perforation de la paroi, à provoquer l'apparition du phénomène. Un fait de ce genre, observé par Fischer [1], en présente un exemple des plus nets : il s'agit d'un homme qui, frappé à l'épigastre par un timon de voiture, tombe aussitôt dans un état de prostration profonde, avec irrégularités respiratoires et cardiaques, faiblesse excessive du pouls, et abaissement de la température rectale à 1 degré au-dessous de la normale. De tels phénomènes, assez fréquents en clinique, sont à mettre en parallèle avec les constatations expérimentales de Goltz [2], produisant l'arrêt du cœur, chez un animal, au moyen d'une brusque percussion de l'abdomen.

L'hypothermie est encore plus prononcée, lorsque les organes abdominaux sont directement atteints par le traumatisme. C'est un point sur lequel a particulièrement insisté M. Redard. D'après cet auteur, la différence serait assez nette pour servir, dans les cas douteux, à établir le diagnostic entre les plaies pénétrantes et les plaies non pénétrantes de l'abdomen.

A ce groupe de faits appartiennent les abaissements thermiques observés, exceptionnellement il est vrai, à la suite de certaines opérations : ovariotomie, castration chez l'homme, ponction d'un kyste hydatique, etc. Il faut encore en rapprocher ceux qui se produisent comme conséquence de l'étranglement intestinal, de la péritonite par perforation, des ruptures de la vessie, etc. Ces derniers accidents constituent, en effet, de véritables traumatismes internes. Aussi peuvent-ils donner lieu à un ensemble de symptômes dont l'algidité est le plus caractéristique.

Dans ces différents cas, les nerfs sensibles, dont l'excitation transmise aux centres nerveux va provoquer l'hypothermie et les phénomènes du choc, sont représentés par les terminaisons viscérales du grand sympathique. Il y a longtemps, en effet, que Brown-Séquard [3] a constaté l'arrêt réflexe du cœur sous l'influence de l'irritation traumatique des ganglions du

(1) *Sammlung klin. Vorträge*, 1871, n° 10.
(2) *Virchow's Arch.*, 1863, t. XXVI, p. 1.
(3) *Arch. gén. de méd.*, 1856, vol. II, p. 583

plexus solaire. Les recherches de MM. Tarchanoff [1] et François-Franck [2] ont montré qu'il en est de même, à la suite de l'excitation du péritoine, alors surtout que la sensibilité de cette séreuse a été exaltée par une inflammation préalable. Enfin MM. Richet et Reynier [3], en injectant du perchlorure de fer dans la cavité abdominale, c'est-à-dire en irritant le péritoine, ont vu la température des animaux en expérience s'abaisser, en quelques heures, jusqu'à 32 et 31 degrés et la mort survenir au milieu de phénomènes d'adynamie et de stupeur profonde. Ces mêmes auteurs ont obtenu des résultats analogues, bien que moins marqués, en remplaçant le perchlorure de fer par de l'eau bouillante.

Les traumatismes des organes thoraciques retentissent aussi sur la température centrale. Il convient de mentionner, à cet égard, l'influence des ruptures du cœur dont la production est toujours suivie d'un rapide abaissement thermique, accompagné de syncope cardiaque. On peut en dire autant des plaies du cœur; mais, le plus souvent, la mort est trop brusque pour que l'exploration thermométrique soit tentée. Les expériences de M. François-Franck [4] nous rendent compte des phénomènes qui se produisent dans les cas de ce genre. Elles montrent que les traumatismes ou les irritations endocardiaques provoquent non seulement un arrêt réflexe et plus ou moins prolongé du cœur, mais encore un resserrement vasculaire concomitant et une suspension immédiate de la respiration.

Pareils phénomènes succèdent aux traumatismes ou aux lésions mécaniques du poumon. Ainsi le début d'un pneumothorax est, maintes fois, signalé par un abaissement de température [5]. La thoracentèse elle-même serait susceptible d'avoir un résultat analogue. On sait, enfin, que l'apoplexie et l'embolie pulmonaires sont souvent accompagnées de dépression thermique [6].

Au reste, l'arbre respiratoire tout entier, mais surtout le larynx et les fosses nasales, peuvent être le point de départ de réflexes analogues. Brown-Séquard [7] a montré, en effet, que les irritations laryngées, traumatiques ou mécaniques, déterminent très souvent l'analgésie des différentes parties du corps et, parfois aussi, une syncope cardio-respiratoire, accompagnée d'arrêt des échanges. Ces phénomènes d'inhibition, au moins lorsqu'ils sont généralisés, aboutissent nécessairement à l'hypothermie. Ils se réalisent, chez l'homme, à des degrés divers, dans les cas de pendaison ou d'introduction de corps étrangers dans le larynx. Rappelons, en outre, bien qu'il ne s'agisse plus de traumatismes proprement dits, que l'action exercée sur les muqueuses nasale et laryngée par

(1) *Bull. de la Soc. de biol.*, 1875, p. 119 et 139.
(2) *Comptes rendus de l'Acad. des sc.*, décembre 1876, t. LXXXIII, p. 1109.
(3) *Comptes rendus de l'Acad. des sc.*, 1880, t. XC, p. 1220.
(4) *Bull. de la Soc. de biol.*, 1883, p. 31 et 399.
(5) Charcot, Leçons sur les maladies des vieillards, 2e éd., p. 290.
(6) Benni, Thèse de Paris, 1867.
(7) *Arch. de physiol.*, 1891, p. 643, 773, 805, 818.

certaines vapeurs irritantes (chloroforme, ammoniaque) retentit sur le cœur, la respiration et les vaisseaux, et provoque, par conséquent, des effets analogues à ceux du choc traumatique. Ces faits, déjà signalés par Cl. Bernard et Brown-Séquard, ont été particulièrement étudiés et mis en lumière par M. François-Franck [1].

L'influence exercée par les *traumatismes cutanés* sur la température centrale n'est pas moins grande que celle des traumatismes viscéraux. On sait, en effet, l'importance du rôle joué par la peau dans la régulation thermique. C'est presque uniquement par son intermédiaire que le milieu extérieur provoque les réactions nerveuses qui modifient, d'une part, le rayonnement périphérique, et, d'autre part, la production interstitielle de chaleur. On comprend donc qu'une irritation cutanée, surtout lorsqu'elle est intense et soudaine, puisse influer sur la température interne.

Tel est, en particulier, le cas des brûlures étendues à une grande partie du tégument. L'état d'algidité et de dépression des brûlés a été constaté depuis longtemps. Mais c'est surtout aux recherches de Demarquay [2], de Billroth [3] et de Kuss [4] que nous sommes redevables des premiers renseignements précis sur l'abaissement thermique observé dans ces conditions. M. Redard, au cours du travail que nous avons cité, rapporte quelques faits de ce genre et note des températures variant entre 36°,5 et 34°,5. Ladé [5] et Billroth ont constaté une hypothermie encore plus prononcée (33 degrés). Enfin, Falk [6], chez l'animal il est vrai, a vu le thermomètre, placé dans le rectum, n'indiquer qu'une température de 19 degrés.

Plusieurs théories ont été successivement proposées pour expliquer le mécanisme de cette hypothermie : suppression de la perspiration cutanée et intoxication par les produits non éliminés (Billroth) ; disparition du réflexe cutané respiratoire et asphyxie progressive (Kuss) ; embolies pulmonaires issues des régions brûlées (Feltz [7]) ; augmentation considérable des pertes de chaleur par abolition des fonctions de la peau (Falk), etc.

Ces différentes hypothèses se ramènent, en somme, à deux principales : intoxication ou choc nerveux. Les travaux récents de Kianicine [8], de Vassale et Sacchi [9], de Reiss [10], semblent apporter un sérieux appoint à la première hypothèse. Ils montrent, en effet, que le sang des brûlés contient une substance toxique dont la production résulte, soit des modifications chimiques directement subies par le plasma et les globules sanguins sous l'influence d'une haute température, soit de l'activité anormale des éléments cellulaires des tissus brûlés (Kianicine). Cependant

(1) *Bull. de la Soc. de biol.*, octobre 1879.
(2) *Loc. cit.*
(3) *Arch. für Chirurgie*, t. VI, p. 129.
(4) *Cours de physiol.*, 3e éd., p. 410.
(5) Température du corps dans les maladies. Genève, 1866.
(6) *Virchow's Arch.*, 1871, t. LIII, p. 29.
(7) Traité clin. et expérim. des embolies capillaires, 1870.
(8) *Arch. de méd. expér.*, 1894, p. 751.
(9) *Riforma medica*, novembre 1893.
(10) Anal. dans *Arch. gén. de méd.*, 1894, p. 625.

l'influence du choc nerveux reste incontestable, puisque l'hypothermie est souvent la conséquence presque immédiate de la brûlure et s'accompagne de phénomènes cardiaques, respiratoires et vasculaires, identiques à ceux que provoquent les traumatismes viscéraux (Boyer et Guinard) [1]. On peut donc admettre que, chez les brûlés, les symptômes primitifs sont dus au choc et les symptômes secondaires à l'intoxication (Vulpian) [2].

D'ailleurs, d'autres agents que les brûlures provoquent manifestement l'hypothermie par l'excitation qu'ils déterminent sur les nerfs sensitifs cutanés. C'est ainsi qu'agit, au moins pour une part, l'immersion dans une eau très froide, comme l'ont montré les expériences déjà mentionnées de Magendie. Nous avons vu, en effet, que l'animal, retiré du bain froid dans lequel on l'avait plongé, continue à se refroidir si on ne le réchauffe pas [3]. Le même auteur a constaté des phénomènes analogues après l'immersion dans une eau très chaude, ou après l'aspersion d'une grande partie du corps avec de l'éther ou de l'alcool. Brown-Séquard [4] est arrivé à des résultats identiques, en pratiquant des applications de chloroforme sur la peau. Il a montré, de plus, que l'hypothermie et l'inhibition générale qui se produisent, dans ces conditions, sont bien la conséquence de l'irritation cutanée, car elles font défaut lorsqu'on a préalablement sectionné soit la moelle, soit les nerfs de la région sur laquelle on applique le chloroforme. Rappelons enfin que, chez l'homme, on est parvenu à abaisser la température, au cours d'une maladie fébrile, en badigeonnant la peau avec du gaïacol, de la cocaïne, etc. [5].

Tous ces faits conduiraient à étudier l'influence exercée sur la température centrale par les différents modes de révulsion employés en médecine. Mais les données que nous possédons à cet égard sont contradictoires, et il est d'ailleurs permis de penser que l'action des révulsifs mis en usage est rarement assez intense pour provoquer une véritable hypothermie.

4° *Intoxications.* — Parmi les symptômes engendrés par les intoxications, l'hypothermie est un des plus constants. D'après Brown-Séquard [6], c'est elle qui est la véritable cause de la mort, toutes les fois que la dose absorbée permet à l'animal en expérience de survivre plus de quatre ou cinq heures à l'introduction du poison. Il y a donc, semble-t-il, une différence très nette entre les intoxications proprement dites et les infections, puisque les réactions provoquées par ces dernières s'accompagnent le plus souvent d'hyperthermie. Cependant cette différence est loin d'être absolue et nous verrons plus loin que, dans certains cas, les infections peuvent

(1) Congrès français de médecine interne (première session). *Sem. méd.*, 1894, p. 502.
(2) Leçons sur l'appareil vaso-moteur, t. II, p. 280.
(3) Pareille constatation a été faite par M. Roger. *Arch. de physiol.*, 1893, p. 25.
(4) *Bull. de la Soc. de biol*, 1880, p. 335, 336, etc.
(5) Dans ce dernier cas, cependant, le mécanisme de l'abaissement thermique est sans doute complexe, comme nous le verrons en étudiant les intoxications.
(6) *Bull. de la Soc. de biol.*, 1849, p. 102.

donner lieu, comme les intoxications, à une hypothermie plus ou moins accentuée.

D'autre part, si l'abaissement de température est, au point de vue qui nous occupe, le phénomène le plus caractéristique de l'empoisonnement, il n'en est pas le phénomène initial. Presque toujours, en effet, il est précédé par une élévation thermique dont l'importance varie suivant la nature de la substance absorbée. C'est une application de la loi formulée par Cl. Bernard, d'après laquelle les poisons commencent par exciter les cellules des organes et des tissus qu'ils vont paralyser. Il est à peine besoin de rappeler, à ce propos, l'action des anesthésiques généraux, tels que le chloroforme et l'éther. On sait qu'elle n'aboutit à l'insensibilité et à la résolution complètes qu'après une phase d'excitation cérébrale et médullaire, souvent assez prolongée. Or, dans cette première phase, la température, loin de s'abaisser, tend au contraire à s'élever. Elle diminue seulement dans la deuxième période et peut alors descendre de 2 degrés ou 2°,5 au-dessous de la normale. Il en est de même avec un autre anesthésique, la cocaïne, dont l'influence, primitivement stimulante et hyperthermisante, est bien établie aujourd'hui. Cependant cette influence n'est que passagère et, comme les autres intoxications, l'intoxication cocaïnique se traduit, dans ses dernières phases, par le collapsus et le refroidissement. Il est permis d'en dire autant de la plupart des poisons : alcool, atropine, digitaline, morphine, etc. Aussi peut-on conclure que les variations thermiques dépendent moins de la nature que de la dose de la substance absorbée : à *faible dose*, presque tous les poisons *élèvent la température*; à *forte dose*, presque tous l'*abaissent*.

Certains poisons, tels les convulsivants, qui semblent ne pas agir d'une façon absolument conforme à cette donnée, ne constituent néanmoins que des exceptions apparentes. Ainsi l'empoisonnement par la strychnine s'accompagne, il est vrai, d'une hyperthermie considérable, et la mort survient, provoquée par le spasme des muscles respiratoires, avant que l'hypothermie ait eu le temps de se produire. Mais, d'une part, si l'on s'oppose à l'asphyxie, en pratiquant la respiration artificielle, on voit les convulsions s'atténuer peu à peu, puis faire place à la paralysie musculaire, tandis que, d'une façon parallèle, la température s'abaisse et tombe bientôt au-dessous de la normale. D'autre part, si l'on empêche toute convulsion par la curarisation préalable, l'hyperthermie fait défaut, et la température s'abaisse sous l'influence de la strychnine, comme sous l'influence des poisons non convulsivants [1].

A la question de dose se rattache la question de porte d'entrée. Introduit dans l'estomac, un poison agit beaucoup moins énergiquement qu'injecté sous la peau ou surtout dans les veines. Le tissu cellulaire et, mieux encore, l'épithélium du tube digestif se comportent à la façon d'un filtre

[1] Muron, *Bull. de la Soc. de biol.* (mémoires), 1875, p. 45. — Delezenne, *Arch. de phys.*, 1894, p. 899.

ou d'un dialyseur, à travers lequel la substance toxique ne passe que progressivement. Lorsque celle-ci est un composé complexe, certains éléments sont même absorbés seuls, à l'exclusion de certains autres. Or, comme ces éléments n'ont pas tous la même action, on comprend que les effets observés soient variables, selon que la totalité ou une partie seulement du poison aura pénétré dans l'organisme. Il en est ainsi de l'ergotine, qui agit dans un sens différent sur le cœur et sur les vaisseaux, lorsqu'on l'injecte dans le tissu cellulaire ou lorsqu'on l'injecte dans le sang. C'est aussi, sans doute, une des raisons pour lesquelles le gaïacol, appliqué en badigeonnage sur la surface cutanée, montre des propriétés hypothermisantes spéciales. Dans ce cas, en effet, la peau n'absorbe de ce médicament que les éléments susceptibles de se transformer en vapeurs, et cette absorption suffit parfois, chez certains sujets, à déterminer un abaissement thermique considérable. Quelques alcaloïdes, comme la cocaïne, l'elléboréine, la spartéine, la solanine, semblent avoir, dans les mêmes conditions, une influence analogue. Ici toutefois l'excitation des nerfs cutanés joue vraisemblablement un rôle important [1], et la température ne paraît s'abaisser que dans des limites beaucoup plus restreintes.

Il faut distinguer, d'ailleurs, l'action antithermique ou plutôt antipyrétique, spéciale à certaines substances dites médicamenteuses, de l'action hypothermisante, commune à toutes les substances toxiques. Dans le premier cas, la courbe de température n'est influencée qu'autant qu'elle dépasse la normale, le médicament n'intervenant que pour rétablir l'équilibre troublé entre la production et la perte de chaleur. Témoin le sulfate de quinine qui modifie si énergiquement la température de certains fébricitants, et qui reste sans influence appréciable sur la température de l'homme bien portant. Dans le second cas, au contraire, quel que soit l'état initial de la température, l'équilibre thermique est perturbé par l'intoxication elle-même, qui agit en provoquant le collapsus et l'algidité.

Cette différence entre l'action médicamenteuse et l'action toxique se ramène elle aussi, il est vrai, à une question de dose, puisque tout médicament administré en excès produit une véritable intoxication. Cependant une dose même médicamenteuse peut donner lieu à des effets toxiques, chez certains sujets affaiblis. Ainsi Glaser [2] a vu la température d'un typhique tomber de 40 à 34 degrés, sous l'influence de 1 gramme de chlorhydrate de quinine; de même, Delioux de Savignac [3], chez un pneumonique auquel il avait administré $0^{gr},50$ d'émétique, a observé une chute de 41 à 36 degrés; enfin nombre d'auteurs ont attiré l'attention sur les accidents de collapsus provoqués, au cours de la fièvre typhoïde, par la médication phéniquée. Ces différents faits, dont il serait facile de multiplier les exemples, suffisent à montrer que, suivant le degré de résistance des malades, les agents antipyrétiques proprement dits sont

(1) Guinard et Geley, *Comptes rendus de l'Acad. des sc.*, juin 1894, t. CXIX, p. 375.
(2) Cité par Hutinel, *loc. cit.*, p. 180.
(3) Art. Antimoine. *Dict. encycl. des sc. méd.*, t. V, p. 384.

capables non seulement de diminuer l'hyperthermie, mais encore de produire l'hypothermie.

Néanmoins, à ne tenir compte que de leur influence habituelle, on peut admettre qu'ils n'agissent, en somme, que sur les phénomènes fébriles, et l'on a voulu voir, dans cette action en quelque sorte spécifique, le corollaire de leurs propriétés antiseptiques. L'expérimentation n'a-t-elle pas démontré, en effet, l'influence bactéricide de la quinine, de l'acide salicylique, de l'acide phénique et, à un moindre degré, de l'antipyrine, de l'acide benzoïque, de la résorcine, etc.? Toutefois, la question est complexe, car il faut aussi accorder une grande importance à l'action exercée par les antipyrétiques, comme par tous les poisons, sur l'organisme humain lui-même. D'une part, l'acétanilide, l'hydroquinone, la kairine, la thalline, etc., employées comme antipyrétiques, agissent directement sur le sang, décomposant l'hémoglobine en méthémoglobine et restreignant, par suite, le champ de l'hématose. Ce sont, en réalité, de véritables poisons du globule sanguin et, à l'intensité près, leurs effets sont comparables à ceux de l'oxyde de carbone, agent asphyxiant et hypothermisant. D'autre part, tous les antipyrétiques, quelles que soient leurs propriétés, ont une action élective sur le système nerveux. Certains auteurs pensent même que cette dernière se localise aux centres sensitifs, et concluent que tout antithermique vrai est d'abord un analgésique [1]. L'influence du salicylate de soude contre les douleurs rhumatismales, de la quinine et surtout de l'antipyrine contre certaines névralgies pourrait être invoquée à l'appui de cette manière de voir. On sait d'ailleurs que, chez l'animal, ces mêmes substances agissent nettement sur l'axe cérébro-spinal dont elles augmentent ou diminuent l'excitabilité, suivant les doses. On comprend donc qu'elles aient le pouvoir de diminuer l'hyperthermie, s'il est vrai que celle-ci soit la conséquence d'un trouble fonctionnel du système nerveux, rompant l'équilibre établi normalement entre la production et la perte de chaleur.

Dans quelles proportions sont atteints ces deux facteurs de la température interne, il est sans doute impossible, à l'heure actuelle, de le dire d'une façon précise. Rappelons toutefois que la plupart des poisons agissent sur les vaso-moteurs, et que plusieurs produisent la vaso-dilatation périphérique. Cet effet, si caractéristique pour certaines substances, comme le nitrite d'amyle, est également provoqué par les antithermiques : acide salicylique, antipyrine, kairine, etc. ; par les anesthésiques : chloral, éther, chloroforme à haute dose ; par les paralysants et les convulsivants : curare, strychnine. Mais, pour évaluer son importance, au point de vue de la déperdition de chaleur, des recherches calorimétriques sont encore nécessaires. Du reste, il est probable que les différents poisons, au moins à doses toxiques, agissent surtout en diminuant la thermogenèse, ainsi

[1] Lépine, *Arch. de méd. expér.*, 1890, p. 152. — Laborde, Deuxième Congrès français de médecine interne. *Semaine méd.*, 1895, p. 366.

qu'en témoignent les expériences de Pflüger avec le curare, de Rumpf et de M. Richet avec la morphine et le chloral.

5° *Auto-intoxications.* — A l'état normal, l'organisme est un réceptacle et un laboratoire de poisons (Bouchard) (¹). Il est donc constamment sous la menace d'une auto-intoxication, menace qui ne tarderait pas à se réaliser, si les substances toxiques n'étaient transformées et éliminées, à mesure qu'elles pénètrent dans le milieu intérieur. Ainsi se maintient l'équilibre qui constitue l'état de santé. Lorsque, pour une raison quelconque, cet équilibre est rompu, l'auto-intoxication survient et, par suite, l'état pathologique. Sans doute, l'hypothermie ne se produit pas nécessairement dans toutes les auto-intoxications; ici encore, il faut compter avec la nature et la dose des poisons non éliminés, et surtout avec la résistance de l'organisme. Mais ces réserves faites, on peut dire que, dans l'étude qui nous occupe, l'intoxication par les poisons autochtones tient une place aussi importante que l'intoxication par les poisons venus de l'extérieur.

Dès leur pénétration dans le torrent circulatoire, les substances alimentaires introduisent avec elles des produits toxiques. Nous ne parlons pas ici de ceux qu'elles contiennent normalement, comme la potasse par exemple. Nous parlons des poisons qui résultent des modifications subies par les aliments, pendant leur séjour dans l'intestin, soit avant d'être absorbés (fermentations digestives), soit avant d'être éliminés (fermentations putrides). Leur incessante production est attestée par la toxicité particulière du sang de la veine porte (Roger) (²). Il y a donc là, pour l'économie, une cause permanente d'auto-intoxication, et c'est à elle qu'il faut faire remonter, au moins pour une part, les accidents qui se manifestent plus ou moins brusquement, lorsque le foie ou le rein deviennent inférieurs à leur tâche. Nous aurons à y insister plus loin, en parlant de l'insuffisance hépatique (ictère grave) et de l'insuffisance rénale (urémie), syndromes dont l'hypothermie est une des principales expressions.

Mais, souvent aussi, l'auto-intoxication est directement produite par l'exagération pathologique des *fermentations gastro-intestinales*. C'est ce qu'on observe, aussi bien dans l'embarras gastrique et les indigestions que dans la dilatation de l'estomac ou les dyspepsies chroniques. Dans ces différents cas, il se forme des poisons anormaux, capables de donner naissance à des accidents généraux : crampes, tétanie, paralysies, coma, tous symptômes d'intoxication parmi lesquels l'hypothermie a été plus d'une fois observée.

A côté de ces poisons, fabriqués par le tube digestif et introduits dans l'organisme par voie d'absorption, il en est d'autres qui prennent naissance dans l'intimité même des tissus. Ce sont les *produits de désassimilation* engendrés par la vie des cellules, c'est-à-dire par la nutrition

(¹) Leçons sur les auto-intoxications, 1887, p. 15.
(²) Action du foie sur les poisons. Thèse de Paris, 1887, p. 97.

proprement dite, et sans cesse déversés dans le milieu intérieur, lymphe et sang. A l'état normal, il est vrai, ces produits cellulaires ne donnent lieu à aucun phénomène d'intoxication. Arrêtés au passage et transformés par les glandes, ils sont, en effet, après des oxydations successives qui diminuent leur toxicité, livrés aux émonctoires chargés de les éliminer. Cependant il est facile de déceler leur présence, même chez des individus sains. Ainsi, lorsqu'on fait à un animal une injection de sang ou de sérum, on détermine des troubles respiratoires et cardiaques, presque toujours accompagnés d'hypothermie, au moins quand l'injection a été faite à dose suffisante ([1]). Pareils phénomènes sont observés après l'injection d'extraits musculaires ([2]). Ces symptômes sont encore plus accentués, lorsque le sang ou les extraits de muscles proviennent d'un individu malade. C'est ce qui a lieu, par exemple, lorsqu'on se sert du sérum d'un chien tétanisé, l'exagération des contractions musculaires engendrant, comme on sait, des produits de désassimilation plus toxiques (fatigue) ([3]). Sans doute, les sujets surmenés et, à plus forte raison, tétanisés présentent moins souvent un abaissement qu'une élévation de température. Mais il faut se rappeler que la toxicité des injections est beaucoup plus marquée pour un animal d'une espèce différente de celui dont proviennent le sang et les extraits musculaires injectés que pour un animal de même espèce ([4]). Or, l'hypothermie est précisément, nous l'avons vu, en raison directe du degré de toxicité d'un poison. On comprend donc qu'elle puisse faire défaut dans certains cas d'auto-intoxications, l'individu étant empoisonné par les produits de sa propre désassimilation, alors qu'elle apparaît presque toujours, au contraire, quand on injecte à un animal le sang d'un autre animal.

Il n'en faut pas moins, même en se plaçant à un point de vue exclusivement clinique, réserver une place, dans la genèse de l'hypothermie, aux produits de la désassimilation cellulaire. N'est-ce pas eux qui, dans les cas d'insuffisance hépatique, concourent pour une part, au moins aussi grande que celle des substances venues de l'intestin, à produire les symptômes qui constituent l'ictère grave? Les expériences qui ont mis en lumière le pouvoir antitoxique du foie nous ont montré, en même temps, de quelle importance est l'intégrité de cet organe pour la transformation des produits de désassimilation. A l'état normal, en effet, un grand nombre des albumines, toxalbumines, alcaloïdes, que la nutrition cellulaire livre à la circulation, sont retenus dans le foie et s'y dépouillent en partie de leur toxicité. L'ammoniaque, en particulier, substance éminemment toxique et hypothermisante, sans cesse engendrée par la destruction de la matière azotée, vient s'y transformer en urée, c'est-à-dire en

([1]) Mairet et Bosc, *Bull. de la Soc. de biol.*, 1894, p. 515.

([2]) Après la mort, le tissu musculaire renferme, il est vrai, une substance capable de se transformer en matière thermogène. (Roger, *Arch. de physiol.*, 1894, p. 246.)

([3]) Abelous, *Arch. de physiol.*, 1894, p. 433.

([4]) Bouchard, *loc. cit.*, p. 76.

un corps à peu près inoffensif pour l'économie, comme l'ont bien établi les recherches de M. Bouchard. On comprend donc que la destruction des cellules hépatiques, réalisée dans certains états pathologiques, aboutisse à une auto-intoxication, cliniquement représentée par le syndrome ictère grave, et généralement terminée, après différentes phases que nous n'avons pas à retracer ici, par le coma et la mort en hypothermie [1].

La plupart des glandes ont, d'ailleurs, une action analogue à celle du foie. La théorie de Schiff sur les fonctions du corps thyroïde a été reprise et vérifiée, dans ces dernières années. Presque tous les physiologistes s'accordent aujourd'hui à reconnaître que les troubles déterminés par la thyroïdectomie, chez l'homme ou l'animal, sont d'origine toxique. Parmi ces troubles, l'hypothermie a été constamment notée, au moins dans l'intervalle des accès convulsifs qu'on a signalés chez les animaux opérés. Il en est de même, lorsque la destruction de la glande est le fait d'un processus pathologique, comme dans le cas de myxœdème. On sait, en effet, que la température des myxœdémateux est presque toujours inférieure à la normale.

Les mêmes remarques ont été faites, chez les animaux privés de leurs capsules surrénales, lesquelles auraient la propriété de détruire les substances toxiques formées pendant le travail musculaire. On peut rappeler, à ce propos, la sensation de fatigue si accusée des addisoniens, ainsi que l'abaissement thermique assez souvent observé chez ces derniers.

Le pancréas est-il, lui aussi, chargé de modifier certains produits de la désassimilation cellulaire? Cela est plus que probable; mais si sa suppression donne lieu à la glycosurie, on ne peut dire qu'il y ait là une auto-intoxication proprement dite. Cependant le diabète aboutit presque toujours, au bout d'un temps plus ou moins long, à un empoisonnement véritable, dû à ce qu'on a appelé l'acétonémie, et qui se traduit par le coma et la mort en hypothermie.

Une dernière catégorie de poisons organiques, dont l'importance est considérable pour le sujet qui nous occupe, est représentée par les *produits d'excrétion*. Parmi ces derniers, ceux qui s'éliminent par l'urine ont été les mieux étudiés. De toutes les théories proposées pour expliquer le syndrome urémie, la théorie toxique est la seule que les recherches expérimentales aient confirmée. Reprenant le procédé employé par Feltz et Ritter, c'est-à-dire l'injection intra-veineuse d'urine en nature, M. Bouchard a montré que le rein élimine normalement un grand nombre de substances toxiques, dont sept au moins ont des propriétés physiologiques distinctes [2]. L'hypothermie, depuis si longtemps signalée au cours de l'urémie, est due à l'une de ces substances. D'après M. Bouchard, celle-ci est une matière fixe, organique, insoluble dans l'alcool; de plus, elle ne

(1) Notons cependant que, d'après M. Hanot, la forme hypothermique de l'ictère grave paraît liée non seulement à l'auto-intoxication elle-même, mais encore à une infection surajoutée (coli-bacille). *Bull. de la Soc. de biol.*, 1894, p. 165.

(2) *Loc. cit.*, p. 62.

dialyse pas, comme l'urée, les sels minéraux et les matières colorantes (Roger) [1]. Il s'agit donc d'une substance ayant son individualité propre.

D'une façon générale, on peut dire que le pouvoir hypothermisant de l'urine varie avec son pouvoir toxique, ce qui confirme le parallélisme que nous avons déjà cherché à établir entre la toxicité d'un poison et l'abaissement thermique auquel il donne lieu. Aussi s'explique-t-on que les urines pathologiques, en particulier celles des fébricitants (Keiffer) [2], soient plus hypothermisantes que les urines normales, au moins dans les périodes où les poisons cellulaires sont éliminés (crises). Il en est de même, au cours de certaines maladies chroniques et notamment des affections nerveuses : folie, dépression mentale, épilepsie, etc.

Plus encore que l'urine, la bile élimine des produits d'excrétion éminemment toxiques. Au premier rang, il faut placer la bilirubine, qui tue à la dose de 5 centigrammes par kilo (Bouchard) [3]. On comprend donc qu'une injection intra-veineuse de bile en nature détermine un abaissement thermique très marqué (Keiffer, Charrin et Carnot) [4]. Si, en clinique, l'hypothermie n'est pas toujours la conséquence du passage de la bile dans le sang, c'est qu'une partie des sels et pigments biliaires se fixent sur les fibres du tissu conjonctif (Bouchard), tandis que l'autre partie s'élimine incessamment par le rein. L'empoisonnement est, par suite, considérablement atténué. Mais, dès que la défense de l'organisme vient à faiblir, l'intoxication apparaît et retentit sur la régulation thermique (Murchison) [5].

La rétention des matières fécales peut aussi donner lieu à des accidents d'auto-intoxication. Nous en avons dit un mot plus haut, à propos des poisons qui, élaborés dans l'intestin, pénètrent ensuite dans le torrent circulatoire. Les matières fécales sont, en effet, le siège de fermentations putrides qui engendrent des alcaloïdes, des acides, des ammoniaques, etc. C'est à la résorption de ces substances qu'il faut attribuer les symptômes observés dans la deuxième phase de l'obstruction intestinale, symptômes parmi lesquels l'hypothermie tient une place importante (choléra herniaire).

Enfin, il faut tenir compte des produits d'excrétion normalement éliminés par la peau et le poumon. Au point de vue clinique, les premiers, si nombreux qu'ils soient, ne semblent jouer qu'un rôle fort restreint dans la genèse de l'hypothermie. On leur a pourtant attribué les accidents consécutifs au vernissage et aux brûlures. Mais nous avons indiqué plus haut quelle part il convient de réserver au choc nerveux. Quant au poumon, il représente incontestablement un des organes d'élimination les plus importants de l'économie. C'est, en effet, par son inter-

[1] *Bull. de la Soc. de biol.*, 1894, p. 500.
[2] *Revue de méd.*, 1892, p. 188.
[3] *Loc. cit.*, p. 241.
[4] *Arch. de physiol.*, 1894, p. 870.
[5] Maladies du foie, trad. française, 1876, p. 527.

médiaire que s'exhale presque exclusivement l'acide carbonique. Or, que ce dernier soit un gaz inerte, ou qu'il ait réellement des propriétés toxiques ainsi qu'on l'admet aujourd'hui, il a une influence évidente sur la température interne, puisque son accumulation dans le sang entrave l'activité des oxydations cellulaires. Il concourt donc, ne serait-ce que d'une façon indirecte, à produire l'hypothermie qui accompagne l'asphyxie, surtout l'asphyxie lente, telle qu'elle est cliniquement réalisée au stade ultime de certaines maladies du poumon ou du cœur (asystolie). Toutefois, il semble qu'il faille également, dans les phénomènes de l'asphyxie, faire une place aux autres poisons volatils de la respiration, notamment à ceux qu'ont décelés MM. Brown-Séquard et d'Arsonval [1], et qui, d'après ces auteurs, ont une action hypothermisante très manifeste.

6° *Infections.* — Au point de vue de leur influence sur la température, on est tenté de placer les poisons microbiens dans une catégorie à part. Tandis que les intoxications proprement dites s'accompagnent le plus souvent d'hypothermie, les infections ne se traduisent-elles pas presque toujours par de l'hyperthermie? Parmi les divers symptômes des maladies infectieuses, c'est, en effet, la fièvre qui est le plus constant et le plus caractéristique. Cependant, si la clinique ne nous fournit que de rares exemples d'infection avec hypothermie, la pathologie expérimentale nous en présente un grand nombre et nous montre que, pour les poisons microbiens comme pour les autres, *les modifications thermiques sont en rapport avec l'intensité de l'empoisonnement.*

Qu'observons-nous, par exemple, chez le lapin ou chez le cobaye inoculés avec une culture de bacille typhique? Le début de l'infection est signalé, dès les premières heures, par une élévation progressive de la température. Mais, après une ascension de 1 ou 2 degrés, celle-ci décroît plus ou moins rapidement, et la mort survient au bout d'un temps variable, dans une sorte de collapsus algide (Chantemesse et Widal) [2]. Il en est de même, au cours de l'infection charbonneuse, où la maladie évolue en deux stades : stade initial d'hyperthermie, pendant lequel on trouve peu de bactéridies dans la circulation générale, stade secondaire et terminal d'hypothermie, correspondant à la pullulation des bactéridies dans le sang (Roger) [3].

Sans passer en revue tous les microbes pathogènes, on peut dire que la plupart donnent lieu aux mêmes oscillations de la température. Au début, alors que la dose de poisons sécrétée par les microbes est encore peu considérable, la température s'élève; puis, à mesure que les microbes se multiplient et que leurs sécrétions s'accumulent dans l'organisme, la température s'abaisse. C'est pourquoi, lorsqu'on injecte d'un seul coup une grande quantité de toxines, au lieu d'inoculer les microbes vivants, on arrive à diminuer ou même à supprimer l'hyperthermie initiale, et

(1) *Bull. de la Soc. de biol.*, décembre 1887, janvier 1888.
(2) *Annales de l'Inst. Pasteur*, décembre 1892, p. 755.
(3) *Arch. de physiol.*, 1894, p. 64.

l'hypothermie apparaît presque immédiatement après l'injection (Sanarelli) [1].

Mais l'intensité de l'infection n'est pas seulement une question de dose, c'est encore une question de virulence. Ainsi la pénétration d'une même quantité de poisons microbiens produira, chez l'animal infecté, des effets thermiques variables, selon l'activité variable de ces poisons. Nous rappellerons, à ce sujet, les expériences de MM. d'Arsonval et Charrin [2] avec la toxine pyocyanique : décolorée par le noir animal, ce qui atténue sa toxicité, elle détermine en même temps, chez le lapin inoculé, une élévation de la température rectale et une augmentation de la radiation de chaleur; au contraire, injectée sans avoir été décolorée, elle produit toujours une diminution de la thermogenèse et, à dose suffisante, une véritable hypothermie [3]. L'influence de la virulence d'une culture microbienne sur la température de l'animal infecté a été constatée également par M. Metschnikoff [4], avec le hog-choléra ; par M. Sanarelli, avec le bacille typhique. On peut donc conclure qu'il s'agit là, sans aucun doute, d'un fait d'ordre général.

En dehors de la dose et de la virulence, qui sont fonction du microbe et de sa toxine, il faut encore tenir compte du terrain sur lequel évolue l'infection, c'est-à-dire de la porte d'entrée du virus et de la réceptivité de l'animal. Qu'il s'agisse en effet du bacille du choléra [5], du bacille de la fièvre typhoïde [6], du bacterium coli commune [7], etc., les recherches des expérimentateurs s'accordent à montrer que la courbe thermique oscille dans un sens différent, selon que l'inoculation a été faite dans le péritoine ou, au contraire, sous la peau. Dans le premier cas, l'hypothermie apparaît comme un phénomène presque immédiat, et, lorsque l'animal doit succomber, elle s'accentue progressivement jusqu'à la mort. Dans le second cas, il y a toujours une période d'hyperthermie plus ou moins longue, précédant l'hypothermie; parfois même, celle-ci fait complètement défaut, lorsque la dose injectée n'est pas assez forte pour tuer l'animal. On comprend, d'ailleurs, cette influence de la porte d'entrée, plus grande encore pour l'infection que pour l'intoxication. Car ce n'est pas seulement l'absorption plus ou moins rapide du virus qui détermine le sens des oscillations thermiques, c'est encore la réaction phagocytaire provoquée par lui, au moins lorsqu'il s'agit de virus vivant. Or, l'une et l'autre varient nécessairement suivant la région inoculée, ce qui explique pourquoi l'hyperthermie est prolongée dans certains cas, abrégée dans d'autres, et pourquoi elle fait place ou non à l'hypothermie, suivant que le terrain est favorable ou réfractaire à l'infection.

(1) *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1894, p. 200
(2) *Bull. de la Soc. de biol.*, 1894, p. 685.
(3) Charrin, *Semaine méd.*, 1894, p. 206.
(4) *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1892, p. 289.
(5) Wesbrook, *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1894, p. 318.
(6) Sanarelli, *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1892, p. 721.
(7) Rodet et Roux, *Arch. de méd. expér.*, 1892, p. 317.

A la résistance locale, qui s'exerce dans une partie limitée de l'organisme, vient s'ajouter la résistance générale qui varie, pour chaque espèce microbienne, avec chaque espèce animale. Au point de vue des modifications de la température sous l'influence de l'infection, la résistance générale agit, en effet, comme la résistance locale. C'est ainsi que l'inoculation d'une culture de charbon au chien et à la poule, animaux réfractaires, ne détermine qu'une simple élévation thermique, sans abaissement consécutif [1], alors que, chez le lapin, animal non réfractaire, l'hyperthermie initiale est toujours suivie d'hypothermie secondaire, progressant jusqu'à la mort. Mais que l'on inocule cette même culture à un lapin préalablement vacciné, alors on ne verra plus trace d'hypothermie, et l'hyperthermie se montrera seule, comme chez l'animal naturellement réfractaire [2]. Il en est absolument de même, à la suite d'injections faites avec les bacilles du choléra ou de la fièvre typhoïde : tandis que la température du cobaye non vacciné s'abaisse jusqu'à la mort, la température du cobaye vacciné s'élève après l'inoculation et l'animal survit [3].

Il semble, en résumé, que l'hyperthermie soit un des signes de la réaction générale de l'organisme contre les effets du poison, et que l'apparition de l'hypothermie annonce, au contraire, que l'organisme est vaincu et la résistance terminée [4]. Dans les conditions où nous provoquons la maladie, chez l'animal, quand nous injectons, d'un seul coup, une dose relativement forte de virus actif, nous supprimons plus ou moins complètement la première période, et nous ne reproduisons guère que la seconde, c'est-à-dire la période de collapsus algide. Chez l'homme, au contraire, l'infection ne s'installe ordinairement que d'une façon progressive, laissant à l'organisme menacé le temps de soutenir et de prolonger la lutte, à l'aide de toutes les ressources dont il dispose. Alors même qu'il succombe, c'est en général avant d'avoir épuisé ses dernières réserves, ainsi qu'en témoigne la brusque ascension de température qui précède souvent la mort, à la phase ultime des maladies infectieuses.

Cependant il n'en est pas toujours ainsi. Outre que, dans certains cas, cette ascension thermique est remplacée par une période d'algidité, les faits de septicémie chirurgicale, si fréquemment observés naguère, montrent d'une façon particulièrement nette les rapports qui existent, aussi bien chez l'homme que chez l'animal, entre l'hypothermie et l'intensité de l'infection. On sait, en effet, que les cas les plus aigus (septicémie foudroyante) sont précisément ceux dans lesquels la fièvre dure le moins longtemps et fait place presque aussitôt à un abaissement thermique de plus en plus accentué (Billroth [5], Weber) [6]. Il en est de même des infec-

(1) MALM, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1890, p. 526. — WAGNER, *ibidem*, p. 570.
(2) MALM, *loc. cit.*
(3) JAWEIN, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1892, p. 708.
(4) SANARELLI, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1892, p. 582.
(5) Pathologie chirurgicale générale, trad. franç., 1868, p. 408
(6) *Mediz. Jahrb.*, 1867.

tions qui se produisent à la suite de certaines gangrènes, au cours desquelles la température centrale peut tomber jusqu'à 34°,5 (Charcot) [1]. Le chapitre suivant va, d'ailleurs, nous permettre de revenir, au point de vue clinique, sur les principales conditions qui favorisent l'apparition de l'hypothermie dans les maladies.

CHAPITRE III

HYPOTHERMIE DANS LES MALADIES

De même que l'hyperthermie n'est qu'un élément du syndrome *fièvre*, c'est-à-dire fait partie d'un tableau clinique dont l'accélération du pouls et de la respiration, la chaleur de la peau, l'excitabilité anormale du malade constituent les principaux traits, de même l'hypothermie n'est souvent que l'un des signes du *collapsus algide*, complexus symptomatique caractérisé, à l'inverse du précédent, par le ralentissement du pouls et de la respiration, le refroidissement périphérique, la prostration générale des forces. Mais si, cliniquement, l'hyperthermie n'apparaît presque jamais en dehors de la fièvre, l'hypothermie, au contraire, se montre fréquemment à l'état isolé. Plus d'une fois, en effet, dans le cours ou à la fin de la maladie, on a pu noter des températures rectales notablement inférieures à 37 degrés (moyenne généralement admise pour la température normale), sans constater aucun symptôme de collapsus. L'étude clinique de l'hypothermie nous en fournira des exemples.

1° *Hypothermie chez l'enfant.* — Les recherches physiologiques nous ont appris que la régulation thermique est beaucoup moins parfaite dans les premiers jours de la vie que dans l'âge adulte. D'accord avec ces données, la pathologie nous montre que si la maladie détermine souvent, chez l'enfant, de brusques élévations de température, elle provoque aussi des abaissements considérables. Non seulement les pneumonies (Demme) [2], les pleurésies (Mignot) [3] s'accompagnent parfois d'une dépression thermique plus ou moins accentuée, mais, contrairement à ce qui a lieu chez l'adulte, il existe, chez l'enfant, de véritables maladies algides.

Témoin l'*œdème* ou le *sclérème des nouveau-nés*, caractérisé par un refroidissement général que les auteurs ont mentionné depuis longtemps. D'après Roger [4] qui, le premier, a étudié la marche de la température dans cette singulière affection, la dépression thermique serait le phéno-

(1) Leçons sur les maladies des vieillards, 2e édit., p. 286.
(2) Cité par Hutinel, *loc. cit.*, p. 49.
(3) Thèse de Paris, 1851.
(4) *Arch. gén. de méd.*, 1845, t. VIII, p. 17

même primordial, et non, comme on pourrait le supposer, la conséquence de l'œdème cutané, car elle apparaît avant lui. De ses recherches, il résulte que la température axillaire peut s'abaisser jusqu'à 22 degrés. Parrot et M. Hutinel (1) ont montré, d'autre part, que la chute de la température rectale précède celle de la température axillaire, si bien que, au début de la maladie, la première est plus basse que la seconde de quelques dixièmes de degré. Peu à peu la différence s'atténue et, quelque temps avant la mort, on constate le rapport exactement inverse. Enfin, dans un cas rapporté par M. Hutinel, la température rectale était descendue jusqu'à 19 degrés.

Bien que moins accentués, les abaissements thermiques constatés dans l'*athrepsie* méritent également une mention spéciale. C'est, en effet, cette maladie que Hervieux (2) a décrite sous le nom d'*algidité progressive des nouveau-nés*. D'après Parrot (3), la température rectale descend, en général, jusqu'à 34 ou 33 degrés, plus rarement jusqu'à 26 degrés. Comme dans le sclérème, elle peut être, au début de l'athrepsie, plus basse que la température axillaire. L'hypothermie persiste jusqu'à la mort, et, bien que la maladie primitive se complique souvent de phlegmasies viscérales, celles-ci, aux périodes ultimes, demeurent impuissantes à relever la température.

A côté des deux affections précédentes, on peut placer la *cyanose* qui, dans les cas mortels, donne lieu, elle aussi, à une dépression progressive de la courbe thermique, jusqu'à 31 degrés et même 30 degrés (Bourneville et d'Olier) (4).

2° *Hypothermie chez l'adulte.* — On ne rencontre pas, chez l'adulte, d'affections comparables aux précédentes, c'est-à-dire caractérisées, pendant toute leur évolution, par un abaissement de température continu. Même dans le choléra et les fièvres dites algides, l'hypothermie centrale n'apparait que vers la période terminale. Si quelques maladies, habituellement pyrétiques, évoluent parfois sans fièvre, il ne s'agit presque jamais, sauf quelques cas exceptionnels, d'une hypothermie véritable. Cependant, d'après M. Teissier (5), certains accès de fièvre intermittente, au lieu de déterminer une élévation thermique, se traduisent par un abaissement réel (35°,9), et il peut en être de même, encore qu'à un moindre degré, pour la fièvre typhoïde (Potain), la pneumonie et la grippe. Dans certaines maladies chroniques où l'hypothermie a été signalée comme un symptôme habituel : aliénation mentale (surtout les formes avec dépression), idiotie, myxœdème, diabète, etc., il est rare que la courbe thermique se maintienne constamment au-dessous de la normale, et ce n'est, le plus souvent, qu'à la période d'inanition et de cachexie terminale que la tempéra-

(1) *Loc. cit.*, p. 177.
(2) *Arch. de méd.*, 1855, p. 559.
(3) De l'athrepsie, 1877.
(4) *Progrès médical*, 1880, p. 165.
(5) *Semaine méd.*, 1894, p. 197.

[J.-F. GUYON.]

ture s'abaisse d'une façon définitive. En somme, chez l'adulte, beaucoup plus résistant que l'enfant, l'hypothermie ne fait jamais, pour ainsi dire, partie intégrante du processus morbide. Elle n'apparaît guère qu'à titre d'épiphénomène, survenant parfois à la période d'état de la maladie, à l'occasion d'une complication; plus souvent à la période terminale, au moment de la défervescence ou du collapsus préagonique; quelquefois même dès le début, avant tout autre symptôme. Nous allons examiner brièvement ces différentes modalités cliniques.

a. *Maladies aiguës.* — Pendant le frisson qui marque le *début* d'un certain nombre de maladies fébriles, la température périphérique est seule abaissée, tandis que la température centrale s'élève au-dessus de la normale. Le frisson de la pneumonie semble néanmoins pouvoir faire exception à cette règle, puisque M. Bouchard (1) l'a vu coïncider avec une température rectale de 36°,9. Mais il n'y a guère que les formes foudroyantes de septicémie qui s'accompagnent véritablement d'une hypothermie immédiate, annonçant la mort à brève échéance : là, comme l'a dit Weber, le malade meurt dans le frisson de la fièvre. Cet abaissement, survenant dès le début, est dû sans doute à la brusquerie de la période d'invasion, liée elle-même à l'intensité de l'infection.

On sait, d'ailleurs, que toutes les lésions brusquement produites, en particulier celles qui atteignent les viscères ou les séreuses, provoquent en général l'apparition de l'hypothermie. Il en est ainsi pour l'apoplexie et l'embolie pulmonaires, pour le pneumothorax, la péritonite par perforation, l'étranglement intestinal, les ruptures du cœur, l'hémorragie cérébrale, etc. Toutefois, il s'agit là de phénomènes de choc, plutôt que de maladies proprement dites, et nous ne reviendrons pas sur l'étude que nous en avons déjà faite, dans le chapitre précédent, à propos de l'action des traumatismes sur la température.

Plus directement en rapport avec le sujet qui nous occupe actuellement sont les faits d'hypothermie consécutifs à l'infection secondaire des séreuses, tels que dans les péritonites, les péricardites et endocardites aiguës, survenant au cours de la pneumonie, de la fièvre typhoïde, etc. On voit souvent, en effet, l'élévation de température, due à l'infection initiale, faire brusquement place à une température sous-normale, révélant l'existence d'une complication qui, sans cela, aurait passé inaperçue (Charcot) (2). Semblables observations ont été faites par Wunderlich (3). Ne semble-t-il pas que, dans ces cas, on doive attribuer la chute de la courbe thermique à l'affaiblissement préalable de l'organisme, dont la force de résistance a déjà été entamée par la maladie primitive?

Quoi qu'il en soit, ces dépressions thermiques ne sont pas très exceptionnelles à la *période d'état* des maladies fébriles. Relativement fréquentes dans la fièvre typhoïde, elles reconnaissent pour cause non seu-

(1) *Bull. de la Soc. clin.*, 1879, p. 72 (voy. HUTINEL, *loc. cit.*, p. 45).
(2) Leçons sur les maladies des vieillards, 2e édit., p. 289.
(3) De la température dans les maladies, traduction de Labadie-Lagrave, 1872, p. 289.

lement une complication du côté du cœur, mais encore une perforation ou une hémorragie intestinales, plus rarement une spoliation séreuse exagérée (diarrhée, vomissements), quelquefois même une action thérapeutique trop intense (bains froids, antipyrétiques). On les observe également dans la diphtérie, à la suite d'une altération profonde du myocarde : dans la variole, surtout dans la forme hémorragique ; dans la rougeole, où elle succède le plus souvent à une congestion ou à une apoplexie pulmonaires. La pneumonie elle-même, dont le cycle thermique est, en général, si bien défini, présente parfois, au cours même de son évolution, un brusque abaissement au-dessous de la normale, sans que celui-ci soit toujours l'indice d'une complication intercurrente (Wunderlich) [1]. Nous rappellerons, enfin, que la seconde période de la méningite tuberculeuse est parfois marquée non par une simple diminution de la fièvre du début, comme on le voit d'ordinaire, mais par une véritable chute de la température, qui atteint 36 ou 35 degrés (Roger) [2].

A la *période terminale*, l'hypothermie est encore moins rare qu'à la période d'état. Elle peut apparaître, en effet, aussi bien comme prodrome de la guérison que comme signe avant-coureur de la mort. Dans le premier de ces cas, elle n'est, en somme, qu'une exagération de la défervescence normale. Aussi se produit-elle d'autant plus facilement que cette défervescence est plus brusque. On ne sera donc pas étonné de l'observer surtout à la fin des accès des fièvres intermittente ou rémittente, de la pneumonie, de l'érysipèle. Mais on l'a constatée pareillement à la fin d'un grand nombre d'affections à terminaison moins soudaine, telles que la fièvre typhoïde où l'on a noté des températures de 35°,5 et 35°,6 (Wunderlich) [3], les fièvres éruptives, le rhumatisme articulaire aigu, la grippe, etc. Souvent même, cet abaissement thermique se prolonge un certain nombre de jours après la défervescence, de telle sorte qu'il peut y avoir une véritable hypothermie de la *convalescence*, durant aussi longtemps que celle-ci (Charvot) [4].

Dans ces différentes conditions, hormis bien entendu la période de convalescence, l'algidité peut s'accompagner de collapsus, sans que le pronostic, toujours sérieux, soit cependant fatal. Il n'en est plus de même des faits qui nous restent à exposer, où le collapsus est la règle et précède la mort à brève échéance. En effet, au stade préagonique d'un grand nombre de maladies infectieuses, on voit parfois la courbe thermique s'abaisser brusquement au-dessous de la normale, en même temps que l'accélération et la petitesse du pouls annoncent que le myocarde est touché. Nulle part ce tableau clinique, assez souvent présenté par la fièvre typhoïde, le typhus, les fièvres éruptives, la diphtérie, etc., n'est plus remarquable

(1) *Loc. cit.*, p. 380.
(2) *Arch. gén. de méd.*, 1844, vol. VI, p. 138.
(3) *Loc. cit.*, pl. II, fig. 3.
(4) Thèse de Paris, 1871.

[J.-F. GUYON.]

que dans les fièvres pernicieuses algides et surtout dans le choléra.

Au début de l'accès, les *fièvres pernicieuses algides* se rapprochent, en effet, de toutes les pyrexies par l'élévation de la température centrale, tout en présentant un refroidissement périphérique, parfois très accentué. C'est seulement vers la fin de l'accès, et lorsque celui-ci a été prolongé d'une façon anormale, qu'apparaissent l'hypothermie proprement dite et les autres signes du collapsus algide, tels qu'on peut les constater, mais en général à un moindre degré, dans d'autres maladies.

Il en est exactement de même du *choléra*. Longtemps on a admis que l'algidité y était la règle pendant tout le cours de l'infection. On sait aujourd'hui, en particulier depuis les recherches de Charcot [1], que la température rectale s'y montre presque toujours plus élevée que la normale, tandis que la température axillaire s'abaisse jusqu'à 34 et même 31 degrés (Roger) [2]. Aussi, dans les cas qui évoluent vers la guérison, n'est-il pas rare que l'abaissement de la température centrale fasse défaut jusqu'à la fin. Par contre, lorsque la mort doit survenir, la période préagonique est caractérisée par tous les signes du collapsus algide, et la température rectale peut tomber jusqu'aux environs de 34 degrés.

b. *Maladies chroniques*. — Si, depuis l'emploi du thermomètre en médecine, on a pu étudier toutes les variations thermiques présentées par les maladies aiguës, il n'en est pas de même pour les maladies chroniques. Le début insidieux de ces dernières, comme la lenteur de leur évolution, expliquent suffisamment d'ailleurs et la pénurie des renseignements thermométriques et l'absence probable des troubles de température, au moins pendant les premières périodes. C'est seulement plus tard, au moment où s'affirment les différents symptômes, que la régulation thermique peut être atteinte à son tour, et le thermomètre révéler l'existence d'un abaissement de température.

En somme, l'hypothermie n'apparaît guère que dans la *période d'état* des maladies chroniques, lorsque celles-ci ont eu le temps d'entamer la résistance générale de l'organisme. Certaines formes d'aliénation mentale en fournissent un exemple très net. Ainsi, pendant la première phase de la mélancolie (phase d'excitation), la température tend à s'élever au-dessus de la normale, tandis que, dans la seconde phase (phase de dépression), elle s'abaisse progressivement et se maintient, parfois assez longtemps, entre 36°,5 et 35°,5 (Bechterew) [3]. Ainsi encore, dans la phase de dépression de la manie et dans l'idiotie congénitale ou acquise, la courbe moyenne reste au-dessous du niveau physiologique, tout en présentant, de temps à autre, de brusques ascensions pendant lesquelles elle remonte à 37°,5 ou 38 degrés. Il en est de même dans le myxœdème, qu'il est naturel de rapprocher de l'idiotie, et qui peut donner lieu à des abaissements ther-

(1) *Gaz. méd.*, 1866, p. 11.
(2) *Bull. de la Soc. méd. des hôpit.*, 1849, p. 2.
(3) *Arch. für Psychiatrie*, t. XIII, p. 484.

miques de 35 et même de 33°,8 (Thibierge) [1]. Nous en dirons autant des vésanies, avec dépression, lesquelles succèdent à certaines maladies infectieuses : fièvre typhoïde, grippe, rhumatisme articulaire aigu, etc. Dans des cas analogues par leur étiologie et leur évolution, on a vu la température osciller autour de 36°,5 et s'abaisser parfois au-dessous de 36 degrés (Mathieu) [2].

Mais, la plupart du temps, l'hypothermie survient, moins par le fait de la maladie primitive elle-même que par le fait des complications provoquées par celle-ci. Dans les dyspepsies, les dilatations de l'estomac, etc., elle coïncide souvent avec l'apparition des vomissements incoercibles (Mathieu), avec les fermentations putrides anormalement produites dans l'intestin grêle (Bouchard) [3], avec les accidents comateux (coma dyspeptique). Dans le diabète, bien que la température semble d'ordinaire légèrement abaissée (36°,7 le matin, au réveil) [4], l'hypothermie véritable n'apparaît guère que pendant les périodes comateuses. De même, dans la dysenterie chronique, la température s'abaisse surtout au moment des accès diarrhéiques (Roux) [5]. Rappelons enfin que les hémorragies qui se montrent parfois au cours de la cirrhose du foie, les coliques hépatique ou néphrétique déterminées par les lithiases biliaire ou urinaire, le pneumothorax qui vient compliquer la tuberculose pulmonaire ou la pleurésie purulente, sont autant d'accidents susceptibles de troubler la régulation thermique et de produire un abaissement de température.

Lorsque le malade n'est pas emporté par une complication, il succombe presque toujours aux progrès de l'inanition ou de l'auto-intoxication qui marquent la *période terminale* des maladies chroniques, et dont nous avons déjà étudié le rôle important comme agents hypothermisants. L'influence de l'inanition est surtout accentuée à la période préagonique des maladies des organes digestifs : rétrécissement de l'œsophage, cancer de l'estomac ou du foie, et peut faire baisser la température jusqu'à 34°,4 (Joffroy) [6]. Elle existe aussi chez les aliénés qui s'alimentent mal, chez les hystériques arrivés au dernier stade de l'anorexie (Gull) [7], et généralement à la fin de la plupart des maladies chroniques. Mais, plus d'une fois, l'intoxication vient précipiter la dépression thermique et hâter le dénouement. C'est ce qu'on observe, en particulier, dans les affections du rein, du foie, du cœur et du poumon, où les manifestations ultimes : urémie, acholie, asystolie et asphyxie lente, s'accompagnent, presque toujours, d'une hypothermie très accentuée.

3° *Hypothermie chez le vieillard.* — Avec l'âge, la régulation

[1] *Gaz. des hôpitaux*, 1891, p. 119.
[2] Thèse de Lyon, décembre 1893.
[3] Leçons sur les auto-intoxications, p. 150.
[4] BOUCHARD, Maladies par ralentissement de la nutrition, 2e éd., p. 114.
[5] Thèse de Paris, 1877.
[6] *Loc. cit.*
[7] *British med. Journal*, 1873.

thermique devient moins parfaite et la résistance vitale moins grande. Aussi l'hypothermie est-elle relativement plus fréquente chez le vieillard que chez l'adulte. Parmi les maladies aiguës qui peuvent en provoquer l'apparition, il faut placer en première ligne la pneumonie. La forme algide de la pneumonie a été, en effet, décrite en particulier chez le vieillard ; mais il ne s'agit pas là, en somme, d'une véritable maladie algide, comme chez l'enfant, et la dépression thermique ne se produit guère qu'à la période terminale, soit au moment de la défervescence, soit quelque temps avant la mort. En dehors de ces cas, elle est due, le plus souvent, à une action médicamenteuse trop intense, telle que celle du tartre stibié ou de la digitale (Charcot) [1]. Les autres maladies aiguës sont assez rares dans la vieillesse. Cependant Charcot a observé plusieurs faits de variole hémorragique, avec collapsus et algidité vraie. Enfin, d'après le même auteur, la gangrène humide, due à la brusque oblitération des troncs artériels d'un membre, donne parfois lieu, dans les derniers jours de la vie, à un abaissement thermique des plus marqués (34°,5 dans un cas).

Quant aux maladies chroniques proprement dites, la plupart de celles que nous avons déjà signalées, chez l'adulte, se rencontrent chez le vieillard et, à leur période terminale, elles s'accompagnent presque toujours d'hypothermie.

Le rapide coup d'œil que nous venons de jeter sur l'hypothermie dans les maladies nous montre, en somme, qu'elle est loin d'être un symptôme négligeable, malgré sa rareté relative. On peut même dire que son caractère de phénomène d'exception lui confère précisément une importance spéciale. Ainsi, comme nous l'avons déjà vu, lorsqu'elle se produit au cours d'une maladie aiguë ou chronique, elle est presque toujours l'indice d'une complication brusquement survenue : auto-intoxication (urémie, acétonémie, etc.), infection surajoutée (endocardite ou péricardite, en particulier chez le vieillard), traumatisme interne (pneumothorax, hémorragie ou perforation intestinales). De même, en cas d'hémorragie cérébrale, elle sert efficacement le diagnostic, puisqu'elle permet de discerner l'attaque d'apoplexie vraie de l'attaque apoplectiforme. Nous rappellerons enfin que, d'après Roger, elle constitue un signe presque pathognomonique de la phlegmasie des méninges, et que, d'après M. Redard, elle est d'autant plus accentuée, à la suite d'une plaie abdominale, qu'un viscère a été atteint par l'agent vulnérant.

Plus encore que le diagnostic, le degré et surtout la durée de l'hypothermie intéresse le pronostic. On sait que, selon Wunderlich, la mort survient fatalement, lorsque la température est descendue, au cours d'une maladie, jusqu'à 33 degrés. Mais, alors même que la courbe thermique se maintient encore au-dessus de ce chiffre, un abaissement

(1) Leçons sur les maladies des vieillards, p. 294.

continu et progressif comporte une signification tout aussi grave. Nous en avons déjà donné des exemples, en parlant de l'athrepsie, chez le nouveau-né, ou du choléra, chez l'adulte. C'est, en effet, de l'état général du sujet que dépend, pour la plus grande part, la valeur pronostique de l'hypothermie. Accompagnée de collapsus et, en particulier, d'affaiblissement et d'accélération des pulsations cardiaques, elle revêt une gravité plus grande qu'à l'état isolé. Pour les mêmes raisons, comme l'a dit Peter ([1]), lorsque les causes du refroidissement sont extrinsèques, c'est-à-dire lorsque la vigilance du système nerveux s'est laissée surprendre accidentellement par le froid extérieur, l'abaissement thermique peut être considérable (20 degrés), sans entraîner la mort. Au contraire, lorsque les causes de refroidissement sont intrinsèques, c'est-à-dire tiennent à l'épuisement graduel des ressources de l'organisme par la maladie, un abaissement thermique beaucoup moindre que le précédent annonce presque toujours un dénouement fatal.

([1]) *Gaz. hebd.*, 1872, p. 499

LES TROUBLES VASCULAIRES

(PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE)

MÉCANISME PHYSIOLOGIQUE DES TROUBLES VASCULAIRES

Par E. GLEY

Professeur agrégé de la Faculté de médecine de Paris,
Assistant près la Chaire de physiologie générale au Muséum d'histoire naturelle.

La pathologie générale de l'appareil circulatoire consiste dans l'étude des modes généraux d'altération et des formes générales de troubles que peuvent présenter les diverses parties de cet appareil. Il est clair que, pour le pathologiste, et *a fortiori* pour le clinicien, la considération des changements morphologiques est ici beaucoup moins importante que la détermination des mécanismes qui produisent les troubles fonctionnels; les modifications structurales d'ailleurs ne les intéressent qu'autant qu'elles donnent lieu à quelqu'un de ces derniers et ceux-ci, d'autre part, surviennent souvent sans être conditionnés, ni même accompagnés, par une altération anatomique. De là le rôle considérable, dans cette partie de la pathologie générale, de la physiologie.

L'étude dont il s'agit comprend plusieurs divisions naturelles :

1° Les altérations du sang;

2° Les troubles de la circulation du sang;

3° Les altérations de la lymphe;

4° Les troubles de la circulation lymphatique.

A leur tour, les troubles de la circulation se divisent d'eux-mêmes en troubles du cœur et troubles vasculaires, artériels, veineux et lymphatiques.

Dans la partie présente de ce *Traité*, il ne sera question que de ces derniers, pour autant du moins qu'ils peuvent être étudiés indépendamment des phénomènes cardiaques.

Mais, avant de les décrire, il importe d'essayer de déterminer les conditions de leur origine et de leur évolution. C'est ce qui sera fait dans les trois chapitres suivants, où l'on exposera, d'une façon générale, d'abord les conditions relatives à la circulation artérielle, puis celles relatives à la circulation veineuse, enfin celles qui concernent la circulation lymphatique.

CHAPITRE PREMIER

Le jeu normal de la circulation, comme de toute fonction, varie sous des influences multiples et diverses; en fait, ces modifications se produisent d'autant plus aisément que la fonction considérée ici est plus complexe et que son exercice régulier dépend de conditions très variées.

Ces conditions concernent le cœur, d'une part, et, d'autre part, les vaisseaux. La fréquence et l'énergie des mouvements du cœur peuvent subir de grandes modifications de sens inverse; des mécanismes régulateurs, de nature nerveuse, interviennent pour ramener l'organe à son fonctionnement moyen; il n'est pas un de ces changements qui ne retentisse sur toute la circulation. Réciproquement, les variations de la pression du sang dans les artères ou dans les veines se font souvent sentir sur le cœur; les moindres modifications de la circulation pulmonaire troublent mécaniquement les mouvements du cœur et par suite agissent sur la circulation générale; de plus, le fonctionnement de la plupart des organes détermine, en vertu d'associations nerveuses périphériques ou centrales, des réactions cardio-vasculaires plus ou moins énergiques et durables; les phénomènes qui se passent dans les organes digestifs ou dans l'appareil génital sont particulièrement propres à provoquer de telles réactions; enfin, il n'est pour ainsi dire pas d'action nerveuse, de quelque nature qu'elle soit, ou d'action psychique, qui n'ait un effet, faible ou fort, sur le cœur ou sur un groupe plus ou moins étendu de vaisseaux. De telle sorte que le bon exercice de la fonction ne dépend guère plus du maintien du rythme et du tonus cardiaques dans des limites assez étroites que de l'intégrité des propriétés des vaisseaux et de leur exacte mise en jeu par un système nerveux normal.

Que si les excitations, qui sont cause des modifications cardio-vasculaires liées à toutes les manifestations vitales, sont trop fortes ou trop fréquentes, alors des troubles de la circulation peuvent se produire.

Comme tous les troubles fonctionnels, ceux-ci sont de deux ordres. De même que les contractions du cœur peuvent ou bien s'accélérer et devenir plus énergiques, ou bien se ralentir et diminuer de force, de même les vaisseaux peuvent se resserrer ou se dilater d'une façon exagérée.

Pour la claire et complète compréhension des causes et par conséquent de toutes les modalités de ces phénomènes, il est nécessaire d'entrer ici dans quelques explications d'ordre physiologique.

I. — CONTRACTILITÉ DES ARTÈRES

Les mouvements vasculaires dont il s'agit sont possibles en vertu de la propriété, bien connue, des artères, la contractilité.

L'autre propriété, non moins connue, de ces vaisseaux, l'élasticité, n'est à considérer, au point de vue pathologique, que pour l'étude de l'artério-sclérose(1). Il n'y a donc pas lieu de s'en occuper ici.

Que les artères puissent se contracter, le fait est établi depuis longtemps par de nombreuses observations et expériences dont beaucoup remontent au siècle dernier ou au commencement de celui-ci (Verschuir, Hunter, Hastings, Nysten, Wedemeyer, etc.)(2). La démonstration de l'existence de fibres musculaires dans la paroi des artères et des veines(3) en vint montrer la cause.

II. — NERFS VASO-MOTEURS

La découverte des nerfs vaso-moteurs donna la raison de tous ces changements du calibre des vaisseaux(4).

1° Existence de deux sortes de nerfs vaso-moteurs.

C'est là certainement la découverte capitale, après celle d'Harvey, qui ait été faite sur la circulation. Car, une fois déterminée la direction générale du cours du sang, il n'était guère moins important de savoir que la répartition du sang dans les différentes parties du corps n'est pas constamment la même, mais au contraire très variable, et que l'accès du sang dans les différents organes est réglé par les mouvements des vaisseaux, resserrements et dilatations, soumis à l'influence du système nerveux; c'est, en face de l'idée de la circulation générale, toute la conception des

(1) On trouve dans Marey, *La circulation du sang*, Paris, 1881 et surtout dans R. Tigerstedt, *Lehrbuch der Physiol. des Kreislaufes*, Leipzig, 1893, un exposé clair et complet de nos connaissances sur l'élasticité artérielle. Pour l'application de ces données à la pathologie et au sujet des modifications de cette propriété dans diverses conditions morbides, consulter S. M. Lukjanoff, *Grundzüge einer allg. Pathologie des Gefässsystems*, Leipzig, 1894, 5e leçon.

(2) Voy. H. Milne-Edwards, *Leçons sur la physiologie et l'anatomie comparée*, IV, Paris, 1859, 54e leçon. Pour l'étude des divers excitants de la contractilité vasculaire, voy. Vulpian, *Leçons sur l'appareil vaso-moteur*, I, 2e leçon, Paris, 1875.

(3) Henle, *Wochensch. für die ges. Heilkunde*, 1840; *Allgemeine Anatomie*, Leipzig, 1841.

(4) Stilling, dès 1840 (*Physiol. Unters. über die Spinalirritation*, Leipzig, 1840), supposa l'existence de ces nerfs dans le système sympathique, et il en prévit assez nettement le rôle pour leur donner leur nom de *vaso-moteurs*.

[*E. GLEY.*]

circulations locales. « La seule circulation générale telle qu'elle était connue depuis Harvey, écrivait Claude Bernard en 1867 [1], — et il n'y a rien à changer à cette proposition, — ne donnait point l'explication des variations circulatoires si nombreuses qui surviennent dans les organes suivant l'état de fonction ou de repos, et suivant l'état normal ou pathologique. La découverte des *circulations locales* et du rôle des nerfs vaso-moteurs vient nous expliquer comment chaque organe, chaque élément peut avoir, pour ainsi dire, sa circulation indépendante, sa nutrition spéciale, et, par suite, son fonctionnement distinct de celui de son voisin. »

Depuis la fameuse expérience de Claude Bernard [2] concernant les effets de la section du sympathique cervical et celle de Brown-Séquard [3] sur l'effet de l'excitation galvanique du bout céphalique de ce même nerf, les données relatives à l'innervation des vaisseaux se sont accumulées. Les propriétés générales et le mode d'action des nerfs vaso-constricteurs ont été déterminées et la distribution de ces nerfs dans les différentes parties du corps a été étudiée avec soin.

En même temps les nerfs antagonistes étaient découverts. Dès 1856 Schiff [4] avait remarqué que, si on coupe le sympathique cervical sur un lapin ou sur un chien et qu'on laisse l'animal en vie, des excitations physiologiques diverses peuvent faire rougir l'oreille du côté correspondant au nerf coupé beaucoup moins que l'oreille du côté opposé; théoriquement, les vaisseaux de celle-ci n'auraient pas dû pourtant se dilater plus que les vaisseaux de la première, paralysés par la section du nerf; aussi avait-il conclu que la dilatation des vaisseaux n'est pas un phénomène absolument passif et qu'il existe des nerfs susceptibles de produire des congestions indépendantes de toute stase veineuse. Cette remarquable observation ne devait trouver son explication définitive que vingt-cinq ans plus tard, quand Dastre et Morat [5] eurent démontré par des expériences systématiques et précises la fonction vaso-dilatatrice du sympathique cervical. Et l'attention des physiologistes et des médecins fut attirée seulement par l'importante découverte de Claude Bernard [6], à savoir que l'excitation du bout périphérique de la corde du tympan amène la dilatation des vaisseaux de la glande sous-maxillaire. Dès lors, on put admettre qu'il y a deux sortes de nerfs vaso-moteurs. Cependant, malgré

(1) *Rapport sur les progrès et la marche de la physiologie générale en France*. Paris, 1867, p. 67.

(2) *Comptes rendus de la Soc. de biologie*, 1851, p. 165.

(3) *Philadelphia medical Examiner*, août 1852, et *Leçons sur les nerfs vaso-moteurs*, Paris, 1872.

(4) Active Gefässerweiterung (*Schriften der Berner Naturf. Gesellschaft*. 1856, p. 69). Voy. aussi SCHIFF, *Unters. über die Zuckerbildung in der Leber*, Würzburg, 1859 et *Gesammelte Beiträge zur Physiol.*, Lausanne, 1894. Bd I, p. 139.

(5) *Comptes rendus de l'Acad. des sc.*, 16 août 1880; *Comptes rendus de la Soc. de biol.* 1880 et 1881; *Arch. de physiol.*, 2e série, IX, 1882.

(6) *Journal de la physiol.*, 1858.

les recherches d'Eckhard [1] sur les nerfs érecteurs, de Lépine [2] et de Vulpian [3] sur le glosso-pharyngien, de Prevost et Jolyet [4], de Jolyet [5], de Jolyet et Laffont [6] sur le nerf maxillaire supérieur, l'existence générale des vaso-dilatateurs et leur présence dans tous les cordons sympathiques ne furent établies qu'à la suite des travaux de Dastre et Morat [7]. Sans doute, une des conséquences principales de ce travail, la notion du mélange de fibres antagonistes dans le même cordon nerveux sympathique, résultait déjà de l'observation, mentionnée plus haut, de Schiff; et c'est ce que Vulpian avait parfaitement compris : « D'après Schiff, disait Vulpian [8], le cordon cervical du grand sympathique contiendrait à la fois des fibres vaso-dilatatrices et des fibres vaso-constrictives. Ces dernières seraient les plus nombreuses; on ne doit donc pas s'étonner si l'électrisation de ce nerf détermine constamment une constriction des vaisseaux de l'oreille. Mais dans certaines circonstances, des excitations physiologiques pourront agir isolément sur les fibres vaso-dilatatrices du nerf, et une congestion plus ou moins vive de l'oreille se produira. Il est probable qu'au point où se trouve leur origine médullaire, ces deux ordres de fibres se séparent et, de la sorte, on comprend qu'un même cordon nerveux puisse être excité, par l'intermédiaire de la moelle épinière, à produire tantôt des actions vaso-dilatatrices, tantôt des actions vaso-constrictives. » Si le pénétrant esprit critique de Vulpian a pu apercevoir presque toute la portée de cette donnée, il n'en est pas moins vrai que celle-ci était alors à peine connue et qu'elle fut plus tard vivement combattue, quand les expériences de Dastre et Morat la remirent au jour; ce sont donc ces expériences qui en ont montré l'importance, tant théorique que pratique, et en ont fait une vérité incontestable. — De nos jours s'achève la topographie des nerfs vaso-moteurs [9].

Une remarque essentielle est à présenter au sujet des actions vaso-dilatatrices directes ou réflexes. Dans la détermination de ces actions il y a une précaution indispensable à observer. On ne doit jamais oublier qu'une élévation de la pression aortique, quelle qu'en soit la cause, suffit à produire la dilatation passive des vaisseaux périphériques. Or, une telle élévation est de règle, par exemple, sous l'influence des excitations sensitives, de beaucoup d'excitations cérébrales ou d'un grand nombre de

(1) Eckhard, *Beiträge zur Anat. und Physiol.*, III, 1863.
(2) *Berichte der sächs. Gesellsch. der Wissenschaften*, math.-phys. Cl., 1870.
(3) *Comptes rendus de l'Acad. des sc.*, 1873 et 1875.
(4) Prevost, Recherches anat. et physiol. sur le ganglion sphéno-palatin (*Arch. de physiol.*, I, p. 231, 1868).
(5) *Gazette médicale*, 16 novembre 1878.
(6) *Comptes rendus de la Soc. de biologie*, 1er février 1879.
(7) *Recherches expér. sur le système nerveux vaso-moteur*, Paris, 1884.
(8) *Leçons sur l'appareil vaso-moteur*, t. I, p. 159, Paris, 1875.
(9) Par exemple, la détermination des vaso-moteurs pulmonaires, dont la connaissance n'est pas moins importante pour le pathologiste que pour le physiologiste, s'est faite seulement dans ces dernières années. La question est bien exposée dans deux mémoires de François-Franck, Nouvelles recherches sur l'action vaso-constrictive pulmonaire du grand sympathique (*Arch. de physiol.*, 5e série, VII, p. 744-759 et 816-830, 1895).

substances toxiques. François-Franck [1] a beaucoup insisté sur cette cause d'erreur, en fixant avec précision les cas dans lesquels elle se produit, excitation directe d'un nerf vaso-constricteur à territoire étendu, comme les splanchniques, excitation directe des nerfs toni-cardiaques, excitations sensitives élevant la pression artérielle et augmentant le travail du cœur, etc. Dans tous ces cas la méthode des explorations volumétriques simultanées de plusieurs organes, associée à l'inscription de la pression aortique, méthode si heureusement employée par cet expérimentateur depuis plusieurs années, lui a permis d'établir le caractère passif des dilatations vasculaires qui se produisent *en même temps* que s'élève la pression artérielle. Il faut donc, pour admettre la réalité d'une vaso-dilatation de nature active, par intervention des appareils vaso-dilatateurs, que celle-ci se produise sans que varie la pression aortique, ou bien avant que cette dernière ait subi une augmentation notable, ou bien encore que, malgré l'élévation de la pression aortique, on ne l'observe plus après section des nerfs vaso-dilatateurs. En ce qui concerne la détermination des nerfs vaso-dilatateurs proprement dits, leur recherche doit être faite sur des animaux anesthésiés et à bulbe sectionné.

2° Effets de l'excitation des nerfs vaso-moteurs.

De cette masse de résultats expérimentaux se dégagent aisément les notions principales qu'il suffira de rappeler ici.

On observe des actions vaso-motrices de deux sortes : les unes consistent dans le resserrement, les autres dans la dilatation des vaisseaux.

L'excitation électrique du bout périphérique d'un nerf vaso-constricteur provoque un resserrement des vaisseaux de toute la zone où se distribue ce nerf; des effets caractéristiques s'ensuivent : l'élévation de la pression du sang en amont du point resserré dans l'artère afférente et l'abaissement de la pression au delà de ce point (dans la veine efférente); d'autre part, la diminution de la vitesse du courant sanguin dans les vaisseaux resserrés [2]; enfin, l'augmentation de fréquence des contractions rythmiques propres des artères (ondulations vaso-motrices de Sigmund Mayer) [3]. — Quelques particularités sont à noter : l'élévation de la pression ne se produit pas instantanément, mais après un temps perdu qui n'est pas

[1] *Arch. de physiol.*, 5e série, V, p. 729-739. 1893.

[2] Sur la question de savoir si la vitesse et la pression du sang dans l'artère afférente du réseau capillaire contracté sont exactement inverses l'une de l'autre à toutes les phases du phénomène, on consultera avec fruit le mémoire d'Arloing. Sur les rapports de la pression à la vitesse du sang dans les artères (*Arch. de physiol.*, 5e série, I, p. 115, 1889).

[3] Il ne faut pas confondre ces oscillations périodiques très lentes de la pression intra-artérielle, *ondulations vaso-motrices* proprement dites, avec les *ondulations de Traube-Hering*, qui ne sont que des variations de la pression sanguine d'origine respiratoire, dépendant de l'excitation des centres vaso-moteurs due aux mouvements de la respiration (élévation de la pression à l'expiration). Voy. sur ce point L. Frédéricq, Was soll man unter Traube-Hering'schen Wellen verstehen (*Archiv f. Anat. und Physiol.*, physiol. Abth., 1887, p. 351).

moindre d'une seconde et souvent plus, et atteint graduellement son maximum; elle persiste quelque temps après que l'excitation qui l'a provoquée a cessé; elle est suivie d'une variation inverse, plus ou moins considérable, légère en général, de la pression. — Quant aux résultats de cette vaso-constriction, ils sont manifestes : la pâleur de l'organe dont les vaisseaux se resserrent, l'abaissement de la température de cet organe et la diminution de son volume.

Les effets de l'excitation d'un nerf vaso-dilatateur et leurs résultats sont nécessairement inverses des précédents : la pression du sang s'abaisse dans les artérioles relâchées, elle s'élève dans les veines, par une conséquence, purement mécanique, pense-t-on, de l'augmentation dans ces vaisseaux de l'afflux sanguin qui résulte de l'élargissement des artères; en même temps la vitesse du courant sanguin dans les artères dilatées s'accroît, et leurs contractions rythmiques propres tendent à disparaître. Les organes dans lesquels ces phénomènes se passent deviennent plus rouges, leur volume augmente et leur température s'élève.

Ainsi l'action de ces deux sortes de nerfs vaso-moteurs s'oppose exactement l'une à l'autre.

5° Mode d'action des nerfs vaso-moteurs.

Il existe d'ailleurs, dans leur fonctionnement même, des différences essentielles.

Au fur et à mesure que les phénomènes vaso-moteurs ont été étudiés plus complètement et d'une façon plus approfondie, une ressemblance étroite s'est révélée entre les actions des nerfs du cœur et celles des nerfs qui commandent aux mouvements des vaisseaux. Par cela même la nature et le mode d'action des nerfs vasculaires ont été mieux compris. C'est que, si fonctionnellement, au point de vue de la mécanique de la circulation, il y a antagonisme entre le cœur et les vaisseaux, des analogies profondes, que les études anatomiques et embryologiques ont nettement montrées, n'en existent pas moins entre ces deux appareils : le cœur n'est qu'une partie dilatée, spécialisée, de l'appareil vasculaire. Or, l'influence du système nerveux sur le cœur se manifeste de deux façons différentes : à l'inverse des nerfs (sympathiques) dont l'excitation accélère les contractions cardiaques et peut en même temps augmenter leur force, agissent en effet les nerfs (pneumogastriques) dont la fonction est de ralentir le cœur en relâchant en même temps ses fibres (1) ; ce qui d'ailleurs ne veut

(1) Tous les physiologistes, il est vrai, n'admettent pas cette action inverse des accélérateurs cardiaques et des modérateurs sur la force des contractions du cœur. Dernièrement encore, E. de Cyon, dans son remarquable article *Innervation du cœur* du *Dictionnaire de physiologie de Richet*, reprenant les faits et les idées qu'il avait anciennement exposés (E. et M. Cyon. *Arch. für Physiol.*, 1867 ; *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 1867), soutenait que le pneumogastrique, en ralentissant le cœur, augmente la force de ses contractions. N'ayant point à entrer ici dans la discussion de cette question, je n'examinerai pas les expériences, déjà rela-

pas dire, on le sait pertinemment, que ces nerfs soient en un constant antagonisme et que de l'exact balancement de leurs actions dépende le jeu normal de l'organe; en réalité, ces influences nerveuses ne sont pas productrices, mais seulement modificatrices, des mouvements du cœur, dont la cause première est ailleurs, soit dans les propriétés des cellules ganglionnaires intra-cardiaques, soit plus probablement, du moins d'après beaucoup de physiologistes contemporains, dans une propriété du muscle même, et elles n'interviennent qu'accidentellement, très souvent il est vrai. De même, l'excitation des nerfs vaso-constricteurs augmente la tonicité des parois musculaires des vaisseaux (phénomène qui se traduit par l'élévation de la pression du sang à l'intérieur du vaisseau soumis à une exploration manométrique) et celle des nerfs vaso-dilatateurs diminue ce tonus vasculaire (d'où chute de la pression sanguine dans les vaisseaux qui se laissent distendre); mais, en même temps que se resserrent ou se dilatent les vaisseaux, les contractions rythmiques très lentes, que leurs parois présentent normalement (ondulations de Sigmund Mayer) [1], deviennent plus fréquentes (excitation des vaso-constricteurs) ou plus

tivement anciennes, de Coats (1869), de Gaskell (1881-1882), de Heidenhain (1882) et de beaucoup d'autres; je rappellerai seulement celles, plus récentes et faites à l'aide de procédés plus précis, de François-Franck (*Arch. de physiol.*, 1891, p. 470 et 575, et 1895, p. 85); dans les deux mémoires de cet auteur on trouve des tracés très démonstratifs de l'action cardio-atonique des nerfs vagues (voy. particulièrement les figures 2, 3 et 4, p. 578, 579 et 581 des *Arch. de physiol.*, 1891 et la figure 4, p. 88, du même recueil, 1895). En ce qui concerne l'action *systolique* des accélérateurs, opposée à cette action relâchante, *diastolique*, des modérateurs, elle est également et non moins vivement contestée par E. de Cyon (*loc. cit.*) avec d'ingénieux arguments; je n'ai pas non plus à étudier ici cette autre partie de la question: je signalerai cependant la valeur des données expérimentales recueillies sur ce point, toujours au moyen de la méthode exacte de l'inscription des pressions intra-ventriculaires, par François-Franck (*Arch. de physiol.*, 1890, p. 810; voy. surtout les tracés 4 et 8, p. 814 et 819; — *ibid.*, 1895, p. 729; voy. la figure 5, p. 735; — *Analyse expérimentale de l'action de la digitaline*, in *Clinique méd. de la Charité*, par C. Potain, Paris, 1894; voy. le paragraphe 2 du chapitre VII, comparaison entre la tachycardie par intoxication digitalinique et la tachycardie [accélération et renforcement d'énergie du cœur] par excitation des nerfs accélérateurs, p. 666, et particulièrement les figures 61 et 65, p. 668 et 671). Toutes ces données sont favorables à la théorie de l'action systolique des nerfs accélérateurs.

L'ensemble de cette importante question a été bien exposé par R. Tigerstedt (*Lehrbuch der Physiol. des Kreislaufes*, Leipzig, 1893, p. 243, 268 et 272). Cet auteur semble assez porté à admettre (Cf. aussi son *Lehrbuch der Physiol. des Menschen*, Leipzig, 1897, Bd I, p. 168) qu'il peut exister quatre sortes de nerfs cardiaques, les accélérateurs, les modérateurs, les toniques ou systoliques (*verstärkende*) et les antitoniques ou diastoliques ou relâchants (*schwächende*), c'est-à-dire qu'à côté des nerfs qui agissent sur le rythme, il y en aurait qui agissent sur la force des contractions. C'est là une idée dont Pavloff (*Arch. für Physiol.*, 1887) avait été le promoteur par sa supposition de l'existence dans le tronc du pneumogastrique de fibres ayant pour fonction, les unes de diminuer, les autres d'augmenter la force des battements du cœur. Et c'est à une conception analogue qu'il serait peut-être permis de ramener l'opinion même de E. de Cyon, puisque celui-ci reconnaît la présence dans le tronc des vagues de fibres ayant pour fonction de diminuer la tonicité du muscle cardiaque et que, d'autre part, il considère les *pulsations renforcées* (*Actionspulse*) comme étant le résultat de l'excitation de *nerfs dynamiques* (*Actionsnerven*) (E. de Cyon, *loc. cit.*, *passim* et surtout p. 120, 149-150); ces nerfs peuvent se trouver aussi bien dans le tronc du pneumogastrique que mêlés aux filets sympathiques.

Quoi qu'il en soit, on voit par conséquent que le schéma de l'innervation vasculaire peut rester superposable au schéma de l'innervation cardiaque. C'est ce qu'il importait de montrer ici.

(1) Voy. sur ce point la note 3 de la page 138.

lentes encore ou même disparaissent (excitation des vaso-dilatateurs); ces nerfs agissent sur le *rythme*, comme sur le *tonus artériel*. Ainsi le système nerveux « ne peut agir sur le fonctionnement cardiaque qu'en modifiant à la fois le rythme du muscle et sa force contractile : l'influence nerveuse sur le rythme est celle qui apparaît d'emblée; le système nerveux agit sur le fonctionnement vasculaire en modifiant aussi la propriété rythmique et la force contractile des vaisseaux, mais ici c'est le changement survenu dans la contractilité des muscles vasculaires qui est surtout frappant » (François-Franck, article *Sympathique* du *Dictionn. encyclop. des sc. méd.*, 1884). Toutefois il faut remarquer que le changement d'état du muscle, soit cardiaque, soit vasculaire, constitue la modification la plus importante.

Mais, quelque profonde que soit l'analogie entre les nerfs du cœur et ceux des vaisseaux, leur fonctionnement n'est pourtant pas de tous points identique. Alors que les nerfs vaso-constricteurs, comme le prouve la simple expérience qui consiste à sectionner l'un de ces nerfs et amène ainsi d'une façon générale la paralysie des vaisseaux correspondants, exercent sur les parois contractiles dans lesquelles ils se terminent une influence tonique permanente [1], leurs analogues, les accélérateurs cardiaques, n'ont que des actions passagères et accidentelles. Inversement, les vaso-dilatateurs n'agissent nullement d'une façon continue [2], mais seulement par occasion, sur les vaisseaux, tandis que le pneumogastrique paraît avoir une influence constante sur les mouvements du cœur, puisque la section des deux vagues augmente considérablement la fréquence de ces mouvements. A la vérité, d'après Landois (1865) [3], le pneumogastrique ne posséderait réellement pas cette influence [4]. Quoi qu'il en soit, il ressort déjà de cette comparaison qu'il existe entre l'activité des deux sortes de nerfs vaso-moteurs une différence importante.

Une autre différence, non moins importante, consiste dans le mécanisme suivant lequel agissent ces nerfs. Les vaso-constricteurs déterminent directement la contraction des fibres musculaires disposées autour des vaisseaux. Mais le mécanisme de la dilatation reste encore obscur. Dans le phénomène de la vaso-dilatation, dite *active*, ce n'est pas le muscle qui est actif, mais seulement le nerf. On admet très généralement

(1) « L'appareil vaso-moteur est en état d'activité permanente.... Il en résulte que la tunique musculaire des vaisseaux est toujours dans un état de demi-contraction. Cet état de demi-contraction a reçu un nom particulier, il s'appelle *tonus vasculaire*. » (Vulpian, *Leçons sur l'appareil vaso-moteur*, Paris, 1875, t. I, 8e leçon, p. 324.)

(2) Rœver a prétendu (*Krit. und exper. Unters. des Nerveneinflusses auf die Erweiterung und Verengerung der Blutgefässe*, Rostock, 1869) que le nerf vaso-dilatateur de la glande sous-maxillaire possède une activité tonique. Vulpian (*Arch. de physiol.*, 1874) conteste ce fait.

(3) Voy. Landois, *Traité de physiol. hum.*, p. 746, trad. fr. sur la 7e édition allemande, Paris, 1893.

(4) Cette question du tonus des nerfs cardiaques et du tonus des nerfs vaso-moteurs est exposée clairement, d'après les travaux récents, par Tigerstedt (*Lehrbuch der Physiol. des Kreislaufes*, Leipzig, 1893, p. 252, 293, 472, 542).

que celui-ci, excité, agit sur le nerf vaso-constricteur pour le paralyser temporairement, pour suspendre son activité tonique; il s'ensuit que les parois musculaires des vaisseaux se laissent distendre passivement sous l'effort de la pression sanguine. Et les nerfs vaso-dilatateurs ne seraient donc que des nerfs d'arrêt. Sans doute il est à cette explication une difficulté, à savoir que la dilatation vasculaire, produite par l'excitation d'un nerf vaso-dilatateur, est plus grande que celle qui résulte de la paralysie des vaso-constricteurs, telle que la réalise expérimentalement leur section. A cela on a fait observer que le tonus vasculaire ne dépend qu'en partie du système nerveux central, qu'il dépend aussi pour une autre part de l'activité de centres périphériques (ganglions et cellules ganglionnaires situés à la périphérie) [1]. Ce qui le prouve (Goltz, 1874), c'est que, après la section d'un nerf constricteur, les vaisseaux, au bout de quelques semaines, et sans que le nerf, bien entendu, se soit régénéré, recouvrent leur tonus. Or, l'excitation d'un nerf vaso-dilatateur vient suspendre toute l'activité des vaso-constricteurs et naturellement aussi l'influence de ces centres périphériques; rien d'étonnant par conséquent à ce que son effet soit plus considérable que celui de la simple section du nerf vaso-constricteur. Aussi bien, les vaso-dilatateurs n'abordent jamais les organes dans lesquels ils se terminent sans passer par des cellules ganglionnaires; c'est là ce que l'on a appelé la *loi de Rouget* [2]; et ces cellules jouent un rôle nécessaire dans la suspension d'une activité nerveuse sous l'influence de l'excitation d'un autre nerf [3].

Déductions pathologiques. — Si telle est la nature du fonctionnement de ces nerfs, il s'ensuit des conséquences intéressantes, surtout au point de vue pathologique. Ainsi, tandis que la diminution de l'afflux sanguin (toutes choses égales, bien entendu, du côté du cœur, et abstraction faite aussi des obstacles mécaniques à la circulation artérielle, compression d'une artère par une tumeur, ligature d'une artère, etc.) dans un territoire organique ne peut résulter que du resserrement des vaisseaux dû à l'excitation des nerfs constricteurs de ces vaisseaux, l'augmentation de l'afflux sanguin et les troubles qui en dépendent, congestions, hyperémies, hémorragies (abstraction faite des obstacles mécaniques à la circulation veineuse, causes possibles de congestions dites *passives*), sont déterminés aussi bien par la paralysie de nerfs vaso-constricteurs (*dilatation passive*, par suppression de l'activité tonique de ces nerfs) que par l'excitation de nerfs vaso-dilatateurs (*dilatation active*).

(1) Cette notion est due surtout aux travaux de Goltz (*Archiv f. die ges. Physiol.*, IX, 1874; XI, 1875).

(2) Voy. Rouget, Introduction aux *Leçons sur le diagnostic et le traitement des principales formes de paralysies*, par Brown-Séquard, trad. fr., Paris, 1865.

(3) Il sera parlé plus loin de ce rôle (p. 147 et suiv.).

III. — CENTRES NERVEUX VASO-MOTEURS

Tous les phénomènes dont il vient d'être question ne proviennent pas seulement de l'action des nerfs vaso-moteurs, mais peuvent aussi se produire dans d'autres conditions. C'est que l'activité même des vaso-moteurs, comme celle de tous les autres nerfs, dépend de la vie des parties du système nerveux central d'où ils émanent. A l'état normal, la mise en jeu de l'activité des nerfs par des excitations directes des cordons nerveux eux-mêmes est rarement réalisée ; mais les phénomènes auxquels commandent les nerfs sont provoqués soit par des incitations centrales variées, soit par des irritations réflexes.

1° Bulbe et moelle.

Les nerfs vaso-moteurs ont leur origine dans des régions diverses du système nerveux central. On s'est efforcé de déterminer ces régions.

Avant d'indiquer brièvement le résultat général de ces recherches, il faut se demander si l'on trouve, dans les diverses parties du système nerveux central, à la fois des appareils vaso-constricteurs et des appareils dilatateurs. On va voir tout à l'heure que, en ce qui concerne les premiers, la question ne se pose même pas, résolue qu'elle a été tout de suite par des expériences dont la signification était incontestable. Mais elle se pose pour les centres vaso-dilatateurs et n'est pas encore tranchée aux yeux de tous les physiologistes. C'est qu'en vérité l'intervention de ce nouveau facteur n'apparaît pas comme absolument nécessaire dans la régulation des phénomènes vasculaires. On pourrait à son sujet répéter, et avec plus de raison encore, ce que Dastre et Morat écrivaient au sujet des nerfs vaso-dilatateurs eux-mêmes : « Reliés à des centres médullaires qui leur dispensent une stimulation moyenne, exagérée ou affaiblie, ces nerfs (les vaso-constricteurs) suffiraient à mettre les vaisseaux dans les états de demi-contraction, de resserrement ou de dilatation qui feraient varier le débit sanguin de toutes les façons et le proportionneraient à toutes les nécessités.

« La réalité n'est pas aussi simple que cette conception [1]. » Et les auteurs ajoutent ici ces mots : « Il y a des nerfs dilatateurs. » Pouvons-nous dire de même : il y a des centres dilatateurs?

Il me semble que l'on peut ramener à trois principaux les arguments qui déposent en faveur de la réalité de ces centres. D'abord, étant donnée l'existence bien établie de nerfs dilatateurs parfaitement différenciés, il est difficile de supposer que ces nerfs n'ont point dans le bulbe et dans la

[1] Dastre et Morat, *Recherches expér. sur le système nerveux vaso-moteur*. Paris, 1884, p. 56.

moelle des noyaux d'origine spéciaux, ne partent point de groupes ou régions cellulaires plus ou moins nettement circonscrits, qui par suite peuvent être considérés comme leurs centres, au sens ordinaire de ce terme, et en jouent le rôle. De plus, il a été démontré que diverses excitations, aboutissant à une région nerveuse plus ou moins bien déterminée, provoquent toujours la même réaction vaso-dilatatrice. Enfin, il a été également démontré qu'une même excitation, d'un nerf sensitif par exemple, donne lieu en même temps à des réactions vasculaires inverses dans des territoires artériels plus ou moins distants les uns des autres; c'est donc que cette excitation a mis simultanément en jeu l'activité de centres bien distincts, constricteurs et dilatateurs. On pourrait sans doute objecter à cette dernière preuve que le sens opposé de ces réactions dépend seulement de différences d'excitabilité dans les diverses parties du système nerveux bulbo-spinal; mais, pour une condition moyenne et à peu près fixe d'excitabilité de cet axe bulbo-médullaire, et c'est là une condition fréquemment réalisée, il paraît bien difficile d'admettre que des parties assez voisines, et souvent très voisines, de l'axe gris se trouvent en un état si profondément différent de réceptivité ou d'irritabilité que les unes soient paralysées (vaso-dilatation par paralysie d'un ou plusieurs centres vaso-constricteurs) et les autres stimulées par une même excitation.

Considérons maintenant un cas particulier, très important il est vrai, et celui à propos duquel on met surtout en doute l'existence des centres vaso-dilatateurs; je veux parler du mode d'action du nerf dépresseur. Quand Ludwig et Cyon (¹) eurent fait la découverte, si grosse de conséquences, de ce nerf, ils expliquèrent son action par la paralysie du centre vaso-constricteur bulbaire; aux raisons qu'ils donnèrent en faveur de cette opinion, Cyon en ajouta plus tard de non moins bonnes (²). A coup sûr, la vaso-dilatation réflexe qui se produit à la suite de l'excitation du bout central du nerf dépresseur, peut tenir à la suspension d'activité, causée par cette excitation même, des principaux nerfs constricteurs des artères intestinales, les nerfs splanchniques. Mais n'est-on pas en droit de se demander, maintenant que l'on connaît la présence de fibres vaso-dilatatrices dans le tronc des splanchniques (³), si le phénomène en question ne dépend pas, dans des cas qu'il s'agira de déterminer, d'une excitation des noyaux d'origine de ces fibres? De fait, Gley a montré que, à la suite de l'injection intra-veineuse de toxine pyocyanique, chez le lapin et

(¹) *Berichte der sächs. Gesells. der Wissens.* math.-phys. Cl., 1866, p. 307.

(²) Beiträge zur Physiol. der Schilddrüse und des Herzens (*Arch. für die ges. Physiol.*, LXX, 1898); voir ch. 9, p. 224. Cf., d'autre part, Hemmungen und Erregungen im Centralsystem der Gefässnerven (*Bull. de l'Acad. impér. des sciences de Saint-Pétersbourg*, 22 déc. 1870, et *Gesammelte physiol. Arbeiten*, Berlin, 1888, p. 96).

(³) Voy. en particulier R. Bradford et Dean, *Journal of Physiol.*, X, p. 390, 1889. — François-Franck et Hallion, *Arch. de physiol.*, 5ᵉ série, VIII, p. 495, 1896. — Arthur Biedl, *Arch. für die ges Physiol.*, LXVII, p. 443, 485, 1897. — J.-L. Bunch, *Journal of Physiol.*, XXIV, p. 72-98, 1899. — Idem, *Ibid.*, XXIV, p. xxvii, 1899. — Camus et Gley (1894 et 1895; voy. plus loin, p. 207) ont montré, d'autre part, que ces mêmes nerfs contiennent des filets dilatateurs pour des vaisseaux lymphatiques, c'est-à-dire en définitive pour des vaisseaux veineux.

chez le chat, les effets de l'excitation du nerf dépresseur sont considérablement atténués; et, comme il a observé en même temps que les réflexes vaso-constricteurs n'étaient pas affaiblis, il a été amené à conclure de cette expérience que la toxine employée diminue l'excitabilité du centre vaso-dilatateur bulbaire, tout en laissant intacte celle des centres vaso-constricteurs [1]. D'autre part, d'après Tschirwinsky [2], le chloral et l'éther, qui diminuent l'excitabilité du centre vaso-constricteur, ne favorisent nullement l'action du nerf dépresseur, ce qui devrait arriver, semble-t-il, si cette action consistait en la suspension d'activité du centre vaso-constricteur. Dans d'autres expériences, où ce centre, paralysé, ne réagissait plus à l'asphyxie, Tschirwinsky voit l'excitation du dépresseur amener encore une baisse considérable de la pression sanguine. Ces résultats, joints à ceux de Gley, permettraient donc de trancher la question du fonctionnement du nerf dépresseur. A la vérité, on pourrait encore admettre que celui-ci agit, suivant la nature des excitations qu'il reçoit, suivant aussi l'état des appareils bulbaires, tantôt en supprimant l'activité du centre vaso-constricteur, tantôt en excitant le centre vaso-dilatateur. Il y aurait alors à rechercher si, dans l'un et l'autre cas, l'effet sur la pression sanguine serait d'égale valeur [3].

Voyons maintenant dans quelles parties du système nerveux se trouvent les appareils producteurs et régulateurs de l'innervation vaso-motrice.

On sait que le principal centre vaso-moteur se trouve dans le bulbe [4]; ce fait a été démontré par quelques expériences très simples; ainsi l'excitation de la région du *calamus scriptorius* détermine l'élévation de la pression sanguine par suite du rétrécissement de toutes les artères, dû à l'excitation du centre vaso-constricteur; au contraire, la section sous-bulbaire de la moelle, supprimant la fonction de ce centre, amène la dilatation de toutes les artères et une baisse profonde de la pression sanguine. C'est là l'effet soit de l'excitation, soit de la paralysie du centre vaso-constricteur, absolument prédominant dans ces conditions grossières de mise en jeu de l'activité bulbaire. Mais, sous l'influence de diverses excitations sensitives ou de nature toxique, c'est le centre vaso-dilatateur, situé dans la même région, qui réagit, alors que d'autres excitations de même nature provoquent l'activité simultanée des deux ordres d'appareils, vaso-constricteur et vaso-dilatateur. Ce dernier résultat

(1) A. Charrin et E. Gley, *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 28 juillet 1890, et Recherches expérimentales sur l'action des produits solubles sécrétés par le bacille pyocyanique sur le système nerveux vaso-moteur (*Arch. de physiol.*, 5e série, II, p. 724, 1890).

(2) A. Tschirwinsky, Ueber die Beziehung des N. depressor zu den vaso-motorischen Centren (*Centralblatt für Physiol.*, X, p. 65-69, 2 mai 1896).

(3) Au sujet des centres vaso-dilatateurs, voy. encore plus loin, p. 185.

(4) Dittmar, *Berichte der sächs. Gesells. der Wissensch.*, mat.-phys. Cl., 1870 et 1873. — Ovsjannikoff, *ibidem*, 1871. — Les faits fondamentaux constatés par ces chercheurs dans le laboratoire de Ludwig ont été vérifiés et développés par beaucoup de physiologistes. Voy. pour tout cet historique Tigerstedt, *Lehrbuch der Physiol. des Kreislaufes*, Leipzig, 1893, p. 529 et suiv.

par exemple, s'observe encore dans les cas d'irritation du bulbe par l'asphyxie : dans telle région de l'organisme les vaisseaux se resserrent, dans telle autre ils se dilatent. On reviendra plus loin sur ces faits (voy. p. 180).

Les mêmes phénomènes peuvent se produire à la suite de l'excitation, non plus du bulbe, mais de la moelle. Schiff ([1]) avait cru que la suppression du bulbe amène la disparition du tonus artériel et de tous les réflexes vasculaires. Cette opinion n'est plus considérée comme exacte ([2]), étant donnés les résultats des nombreuses expériences qui ont établi que des sections ou des hémisections successives de la moelle déterminent des élévations de température des deux membres inférieurs ou du membre du même côté (par suite de la dilatation paralytique des vaisseaux, tenant à la suppression des centres vaso-constricteurs) et vu les résultats aussi des excitations de la moelle qui amènent une élévation de la pression dans les vaisseaux de la région correspondant au segment de la moelle excitée; on prouva d'ailleurs que ces élévations de pression sont indépendantes de toute action cardiaque. Des expériences analogues conduisirent à admettre l'existence dans la moelle, à côté des centres vaso-constricteurs; de centres vaso-dilatateurs ([3]). Enfin, on reconnut que des excitations sensitives peuvent faire entrer en action les centres vaso-moteurs médullaires; l'excitation du bout central d'un nerf sciatique, par exemple, amène le resserrement des vaisseaux de la patte du côté opposé; l'excitation d'autres nerfs sensibles, tels que le nerf auriculaire postérieur, ou le nerf dorsal du pied, provoquent un réflexe vaso-dilatateur ([4]). L'étude de ces réflexes vaso-moteurs n'a pas été seulement importante pour la détermination des centres médullaires vaso-moteurs, mais aussi pour la connaissance générale du rôle de ces centres. Il conviendra de revenir tout à l'heure sur cette question.

Quelle est l'importance respective des centres bulbaires et médullaires? Sur ce point, les documents expérimentaux sont rares. Cependant, Kowalewsky et Adamük ([5]), Luchsinger ([6]), Konow et Stenbeck ([7]) ont vu que la vaso-constriction; causée par l'excitation asphyxique, se produit et atteint

([1]) SCHIFF, *Unters. zur Physiol. des Nervensystems*, Frankfurt a. M., 1855. Cette importante question de l'origine bulbaire et de l'origine médullaire des vaso-moteurs a été très bien exposée par VULPIAN, *Leçons sur l'appareil vaso-moteur*, Paris, 1875, t. I. 7e et 8e leçons et, plus récemment et non moins clairement, par TIGERSTEDT (*Lehrbuch der Physiol. des Kreislaufes*, Leipzig, 1893, p. 529 et suiv.). On trouvera dans ces deux ouvrages toutes les indications bibliographiques nécessaires pour l'étude de la question.

([2]) Aducco cependant (*Arch. ital. de biol.*, XIV, p. 575, 1891) a encore soutenu que l'abolition de l'activité du bulbe entraîne la suppression de tous les réflexes vasculaires.

([3]) Ces faits ont été réunis par TIGERSTEDT (*loc. cit.*, p. 550). VULPIAN (*loc. cit.*, p. 219, 220) avait déjà fait sur ce point des observations intéressantes.

([4]) On trouve dans l'ouvrage cité de TIGERSTEDT, p. 518-528, l'indication détaillée des réflexes vaso-moteurs connus.

([5]) *Centralblatt f. die med. Wissensch.*, 1868.

([6]) *Archiv f. die ges. Physiol.*, XVI, 1878.

([7]) H. G. KONOW et THOR STENBECK, Ueber die Erscheinungen des Blutdruckes bei Erstickung (*Skand. Archiv f. Physiol.*, I, 403-441, 1889).

plus vite son maximum quand le bulbe est intact, que lorsque la moelle cervicale a été sectionnée. Konow et Stenbeck ont particulièrement montré que les centres vaso-moteurs médullaires sont plus difficiles à exciter par l'asphyxie que le centre bulbaire. On peut admettre, d'une façon générale, que les réactions vasculaires dépendant du bulbe sont plus rapides et souvent aussi plus énergiques que celles qui dépendent de la moelle. Il s'ensuit que l'influence vaso-motrice bulbaire est plus importante que l'influence médullaire. — Pathologiquement, cette donnée paraît se vérifier; les troubles vasculaires, liés à des altérations du bulbe compatibles, au moins pendant un certain temps, avec la vie, sont plus graves que ceux qui tiennent à des lésions médullaires.

Quoi qu'il en soit du reste, le fait essentiel, résultat de l'existence d'appareils vaso-moteurs dans le bulbe et dans la moelle, c'est que toutes les influences qui s'exercent incessamment sur ces parties de l'axe cérébro-spinal peuvent agir plus ou moins sur les centres vaso-moteurs comme sur les autres appareils bulbo-médullaires. L'étude de ces influences sera faite plus loin (p. 151).

2° Ganglions.

Cependant les fibres vaso-motrices, celles qui sortent du bulbe directement, comme celles qui viennent de la moelle et, après avoir traversé les racines antérieures ([1]), gagnent les cordons sympathiques, toutes, avant de se répandre dans les nerfs périphériques, passent par des ganglions; de plus, une fois même qu'elles se sont engagées dans ces nerfs, elles n'abordent pas immédiatement les vaisseaux auxquels elles se distribuent, mais elles trouvent sur leur trajet terminal de nouvelles cellules ganglionnaires. Toutes ces cellules n'ont-elles pas un rôle dans les actions que transmettent les nerfs qui sont en rapport avec elles? Au point de vue embryologique, les ganglions, sympathiques ou autres, ne sont que des portions du système nerveux central, qui s'en sont séparées au cours de l'évolution organique. Ce fait, tout important qu'il est, ne suffirait pas à prouver que cette portion, pour ainsi dire aberrante, des centres nerveux, eût conservé quelque chose des pouvoirs qui appartiennent à ceux-ci; car bien des formations fœtales ne gardent plus tard aucune impor-

([1]) Les fibres vaso-motrices suivent en effet la loi dite de Magendie : tous les filets moteurs passent par les racines antérieures. Il n'y a d'exception comme que pour les fibres dilatatrices des vaisseaux du membre inférieur, qui empruntent le trajet du nerf sciatique; c'est ce que Stricker avait soutenu dès 1876 (Untersuchungen über die Gefässnerven Wurzeln des Ischiatiens [*Sitzb. der k. Akad. der Wissensch. zu Wien*, juillet 1876]), ce que Gärtner (*Ibidem*, 1890) a montré aussi, ce que Morat, malgré la critique qu'il avait faite avec Dastre (*Recherches sur le système nerveux vaso-moteur*, 1884, p. 48 et suiv., p. 528) des expériences de Stricker, a reconnu lui-même (Les fonctions vaso-motrices des racines postérieures [*Archives de physiologie*, 5e série, IV, p. 689-698, 1892]), ce que Werziloff (*Centralblatt für Physiol.*, X, p. 194-198, 27 juin 1896) a vérifié à son tour dans une longue série d'expériences.

tance fonctionnelle [1]; il ne constituerait donc qu'une présomption en faveur de cette idée. Mais les physiologistes ont, de leur côté, montré que ces ganglions possèdent une activité propre.

C'est ainsi que d'expériences déjà anciennes il résulte qu'ils exercent sur les vaisseaux de la région où ils se trouvent une influence tonique manifeste; sur un animal (grenouille) dont on a détruit le bulbe et la moelle jusqu'en arrière de l'origine des nerfs brachiaux, les vaisseaux de la langue et de la paroi buccale sont dilatés (effet de la suppression des influences nerveuses centrales sur le tonus vasculaire); si, sur cet animal, on arrache le premier ganglion cervical d'un côté, les vaisseaux sus-indiqués de ce même côté se relâchent encore plus. La propriété contractile de ces vaisseaux était donc encore jusqu'à un certain point conservée, grâce à l'activité ganglionnaire. Dastre et Morat ont fait la même démonstration pour le même ganglion et pour le premier thoracique chez le chien. Il est inutile de rapporter ici un plus grand nombre de faits établissant la réalité de cette fonction tonique des ganglions.

Leur fonction inhibitrice n'est pas moins bien prouvée. L'expérience fondamentale à ce sujet, due à Dastre et Morat [2], consiste en ce fait, que l'excitation d'un même cordon nerveux produit des phénomènes vasculaires inverses, suivant qu'elle est pratiquée en amont ou en aval des ganglions situés sur son trajet; ainsi, l'excitation du sympathique thoracique, chez le lapin, au-dessous du premier ganglion thoracique, a pour effet une dilatation considérable des vaisseaux de l'oreille; cette excitation, portée au delà du ganglion, amène la constriction des mêmes vaisseaux. On peut dire que les cellules ganglionnaires constituent en quelque sorte un rouage sur le trajet des nerfs vaso-dilatateurs; ce sont les organes par lesquels se produit le mécanisme du phénomène de la dilatation vasculaire, par excitation directe d'un nerf à son origine ou sur son trajet. Il ne résulte pas de là, bien entendu, que le mouvement qui déclenche ce mécanisme ne provient pas du système nerveux central. Nous avons déjà examiné plus haut cette question des centres vaso-dilatateurs.

Le rôle des ganglions, en tant qu'appareils nerveux centraux, se révèle plus hautement encore par la propriété qu'ils possèdent de transformer des excitations centripètes en réactions motrices. Cette question, si importante au point de vue de la physiologie générale du système nerveux, a été posée par la célèbre expérience de Claude Bernard [3] (1865) sur le pouvoir réflexe du ganglion sous-maxillaire. Il n'y a pas lieu de la soumettre ici à un examen approfondi. Il s'agit seulement de savoir si, sous l'influence d'excitations centripètes arrivant à un ganglion, peuvent partir de ce ganglion des impulsions centrifuges déterminant des mouvements

(1) Voy. Sigmund Mayer, article *Système nerveux sympathique*, in *Hermann's Handb. der Physiol.*, 1879.

(2) *Recherches expér. sur le système nerveux vaso-moteur*. Paris, 1884, p. 257, 326.

(3) *Journal de la physiologie*, 1865, p. 400.

de la paroi contractile des vaisseaux. A cette question répondent les expériences de Roschansky et de François-Franck. Roschansky ([1]), après avoir détruit la moelle, excite le bout central du nerf splanchnique : la pression artérielle s'élève ; mais ce réflexe vaso-constricteur est supprimé par la section du cordon sympathique thoracique entre le 9e et le 10e ganglion. François-Franck ([2]) sépare le ganglion premier thoracique de ses connexions avec la moelle, puis il excite le bout central (afférent au ganglion) de la branche antérieure de l'anneau de Vieussens (excitation des filets cardio-pulmonaires sensitifs qui aboutissent à ce ganglion) ; il voit se produire l'accélération du cœur, la dilatation de la pupille, la constriction des vaisseaux de l'oreille, de la glande sous-maxillaire et de la muqueuse nasale du même côté. L'excitation n'a pu mettre en jeu les filets accélérateurs cardiaques, irido-dilatateurs et vaso-constricteurs passant par la branche postérieure de l'anneau de Vieussens qu'en se modifiant dans un appareil cellulaire réflexe. Dans cette expérience, en effet, François-Franck semble bien s'être mis à l'abri de la cause d'erreur tenant à la propagation de l'excitation à travers le ganglion ([3]).

Voilà donc des fonctions caractéristiques du système nerveux central, actuellement reconnues aux ganglions de la chaîne sympathique ([4]). Mais ces fonctions doivent-elles être également attribuées aux cellules nerveuses disséminées dans la paroi des vaisseaux (formations ganglionnaires périphériques) ? Cette question se pose d'autant plus que l'on sait que des organes glandulaires, tels que les glandes de la muqueuse stomacale, le foie, etc., continuent à sécréter pendant un certain temps, et peut-être longtemps après que leurs nerfs afférents ont été sectionnés et ont dégénéré, et que des organes à parois contractiles, comme l'utérus, se contractent parfaitement dans les mêmes conditions. Or, dans tous ces organes, on trouve des réseaux ganglionnaires. En ce qui concerne les vaisseaux, on ne possède pas beaucoup de données positives sur le rôle des éléments cellulaires qui se trouvent dans leurs parois, sur le trajet des filets nerveux qui s'y rendent. Cependant, la réalité de leur influence

([1]) *Centralblatt für Physiol.*, III, p. 111, 1889.

([2]) Fonctions réflexes des ganglions du grand sympathique. Nouveaux faits relatifs à l'activité réflexe du ganglion thoracique supérieur (*Archives de physiologie*, 5e série, VI, p. 717-725, 1894).

([3]) Schiff, qui a toujours été, comme on sait, l'ardent adversaire de la théorie du pouvoir réflexe des ganglions, a essayé d'expliquer le fait étudié par François-Franck et d'autres analogues, par ce qu'il appelle l'irradiation ganglionnaire (*gangliöse Irradiation*). Cf. M. Schiff, *Gesammelte Beiträge zur Physiol.*, Bd II, p. 519-525, Lausanne, 1894.

([4]) Parmi les faits qui établissent la valeur fonctionnelle des ganglions sympathiques, on ne peut pas ne pas signaler les résultats des recherches de O. Langendorff (*Centralbl. für Physiol.*, V, p. 129, 6 juin 1891) et de Langley et Dickinson (*Proceedings of the Roy. Soc.*, XLVI, p. 425, 1889, et XLVII, p. 379, 1890 ; *Journal of Physiol.*, XI, p. 265, 1890, et p. 509 ; *Ibid.*, XII, p. 375, 1891 [mémoire de Langley seul]). En particulier, les expériences de paralysie d'un ganglion par badigeonnage local de nicotine, qu'ont exécutées ces deux derniers physiologistes, ont bien montré que les fibres nerveuses ne traversent pas simplement le ganglion, mais qu'à ce niveau il y a discontinuité dans leur trajet et que les cellules avec lesquelles elles sont en rapport engendrent des actions qui sont de là portées aux organes.

[E. GLEY.]

tonique est bien établie par ce simple fait, déjà signalé tout à l'heure (voy. p. 142), que l'activité tonique des nerfs, qui disparaît quand on les a sectionnés, n'est pas pour cela définitivement supprimée, mais que, au bout de quelque temps, le tonus vasculaire se rétablit, les cellules ganglionnaires périphériques suffisant peu à peu à l'entretenir. D'autre part, les expériences de Huizinga [1] paraissent avoir montré que l'activité de ces *centres périphériques* est bien réelle, puisqu'elle peut être diminuée par le nitrite d'amyle (effet vaso-moteur local de cette substance). Enfin, des expériences de Gley [2] prouvent que cette activité est également susceptible d'être renforcée. Gley détruit complètement la moelle sur des mammifères, comme le chien, sans provoquer d'hémorragie, au moyen d'un courant d'eau chaude; si cette eau est un peu trop chaude, il est clair que les ganglions de la chaîne sympathique se trouveront bientôt profondément altérés, sous l'influence de la chaleur transmise à travers les parois osseuses du canal vertébral; néanmoins, dans cette condition, les vaisseaux se contractent encore énergiquement, à la suite d'une injection de strophantine ou d'anagyrine, substances dont l'action vaso-constrictive est très puissante; mais, si l'on a préalablement chloralisé l'animal en expérience, dans le but de supprimer l'activité des cellules ganglionnaires (une très forte dose de chloral est nécessaire), cet effet ne se produit plus. — Il y a plus; l'activité de ces amas ganglionnaires paraît pouvoir être mise en jeu d'une façon réflexe. Des expériences déjà anciennes de H. Weber ont montré que, même après la section de tous les nerfs qui se rendent à la membrane interdigitale de la grenouille, il peut se produire dans cette membrane, par irritation directe, des phénomènes de congestion. Ce fait a été vérifié par Vulpian [3]; et voici ce qu'en pensait ce savant : « Ce résultat... montre bien que des congestions peuvent avoir lieu, dans une région limitée du corps, sous l'influence d'une irritation de cette région, et par la médiation exclusive des ganglions vaso-moteurs sur lesquels les nerfs centripètes excités se mettent en rapport durant leur trajet. Je ne crois pas qu'on puisse admettre une autre interprétation et supposer, par exemple, que l'irritation, dans ce cas, agit directement sur les vaisseaux. L'irritation porte, non sur les vaisseaux eux-mêmes, mais sur la surface du tégument cutané de la palmure interdigitale, et, par conséquent, il est infiniment probable que l'action vaso-dilatatrice est due à l'excitation des nerfs centripètes de la peau. » Et Vulpian ajoutait : « Il me paraît hors de doute que l'activité des ganglions, situés sur le trajet des nerfs vaso-moteurs, peut être exaltée ou déprimée par des excitations centripètes provenant de la région

(1) Unters. über die Innervation der Gefässe in der Schwimmhaut des Frosches (*Archiv f. die ges. Phys.*, XI, p. 207, 1875).
(2) *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, février 1889, p. 110; Recherches sur les actions vaso-motrices de provenance périphérique (*Arch. de physiol.*, 5e série, VI, p. 702-716, 1894).
(3) Vulpian, *Leçons sur l'appareil vaso-moteur*, Paris, 1875, t. II, p. 472-475. Voy. aussi t. I, p. 171.

aux vaisseaux de laquelle se distribuent ces nerfs. Elle est exaltée, par exemple, lorsqu'on soumet à de faibles excitations la surface de la peau. Si l'on frotte très doucement avec un instrument mousse la surface cutanée d'une région quelconque, on voit se produire une traînée pâle, anémique, dans toute l'étendue de la surface excitée. Si l'excitation est plus intense, l'effet est tout différent : il y a alors affaiblissement de l'activité tonique des ganglions dont nous parlons, et, par suite, une congestion au niveau des points irrités. »

Ainsi les ganglions, quelle que soit leur situation, possèdent une activité propre en vertu de laquelle ils sont à même d'exercer sur les vaisseaux de très réelles et diverses influences.

5° Déductions pathologiques.

Les perturbations de cette activité ne peuvent-elles occasionner des troubles vasculaires? L'origine de ces troubles apparaît dès lors comme étant très complexe. Une lésion ou une irritation d'un cordon nerveux ou d'une racine médullaire, du bulbe ou de la moelle, ou enfin d'un ganglion peut les faire naître; mais la section d'un nerf ou sa compression par une tumeur sont des accidents relativement rares, et, en tout cas, infiniment moins fréquents que les irritations et les lésions, à tous les degrés, des centres nerveux; il n'est guère, en effet, d'excitation sensitive ou d'émotion, pas plus que d'intoxication, qui ne donne lieu à des phénomènes vasculaires, en même temps qu'à des réactions motrices et sécrétoires. Là, dans ces irritations si variées, passagères ou presque continues, et dans les lésions persistantes du bulbe ou de la moelle, doit se trouver le plus souvent la cause des troubles vasculaires.

Pour pouvoir déterminer exactement les conditions d'origine et de développement de ces troubles, il faut donc connaître les conditions d'activité des appareils vaso-moteurs.

IV. — FONCTIONNEMENT DES APPAREILS NERVEUX VASO-MOTEURS

1° Influence des excitations sensibles.

Ces conditions sont multiples. En premier lieu, toutes les excitations sensitives ou sensorielles mettent en jeu les centres vaso-moteurs; c'est Magendie, puis Claude Bernard (1), qui, les premiers, montrèrent que les excitations sensitives modifient le fonctionnement du cœur et la circu-

(1) Cl. Bernard, *Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux*, Paris, 1858, I, p. 267, 15e leçon. — Mais Magendie et Claude Bernard avaient attribué ces effets à des modifications des mouvements du cœur.

[E. GLEY.]

lation artérielle. Mais c'est von Bezold ([1]) qui fit la première étude méthodique de la question. De nombreux expérimentateurs confirmèrent les résultats de ses recherches. Quelques années plus tard, Ostroumoff ([2]), puis Heidenhain et Grützner ([3]), grâce à une analyse précise, reconnurent que l'excitation des nerfs sensibles augmente la pression artérielle, en même temps que les petits vaisseaux de la peau et des muscles se dilatent plus ou moins ([4]); il y a dans ce cas réaction simultanée des centres vaso-constricteurs et des centres vaso-dilatateurs.

Tel est en quelque sorte le schéma général des effets vasculaires d'une excitation sensitive ([5]). L'excitation du bout central du nerf sciatique est, par exemple, un moyen usuellement employé dans les laboratoires pour obtenir une élévation réflexe de la pression générale ([6]). Mais, dans des conditions déterminées, ces excitations des nerfs sensibles amènent au contraire un abaissement de la pression générale. C'est ce qui arrive quand le nerf sensible est excité par le froid ([7]), ou bien quand on excite électriquement un nerf coupé en voie de régénération, au stade de régé-

([1]) *Unters. über die Innerv. des Herzens*, Leipzig, 1863, p. 276.

([2]) *Archiv f. die ges. Physiol.*, XII, p. 25, 1876.

([3]) *Archiv f. die ges. Physiol.*, XVI, p. 20, 1877. Voy. encore Heidenhain, *ibid.*, III, 1869 et V, 1872.

([4]) On verra plus loin (p. 180) quelles restrictions il convient d'apporter à cette donnée générale. Bayliss (*Journal of physiol.*, XXIII, suppl., p. 14, 1899) conteste cet antagonisme entre les réflexes vasculaires, viscéraux et cutanés, et remarque à ce sujet que Grützner et Heidenhain, de même aussi que Dastre et Morat et d'autres chercheurs, n'ont pas tenu suffisamment compte dans leurs expériences des variations passives de pression dans les vaisseaux périphériques dues à l'élévation ou à la chute de la pression aortique. Voy. sur cette question page 137. D'autre part, E. Wertheimer (*Archives de physiologie*, 5e série, VI, p. 724-738, 1894), dans des expériences bien conduites, a montré que, sous l'influence des affusions froides sur la peau ou de l'excitation électrique d'un nerf sensible, alors que les vaisseaux cutanés se resserrent, les vaisseaux des muscles se dilatent. Il faudrait donc, ce semble, séparer les réactions vasculaires dans les muscles des réactions des vaisseaux cutanés; ces modifications ne marcheraient pas *pari passu*. Wertheimer (*ibid.*, V, p. 297-311, 1893) a aussi montré que les mêmes excitations et, de plus, l'asphyxie et diverses substances toxiques, strychnine, nicotine, ergotinine, congestionnent le cerveau, en même temps qu'elles élèvent la pression générale et que le volume du rein et probablement celui d'autres viscères diminuent.

([5]) Tigerstedt (*Lehrbuch der Physiol. des Kreislaufes*, Leipzig, 1893, p. 529) a présenté clairement en quelques phrases très simples l'ensemble des phénomènes qui se produisent en cette circonstance. En général, dit-il, dans le cas de réflexes qui élèvent la pression sanguine, les vaisseaux des organes profonds se resserrent, et en même temps ceux de la peau et des muscles du squelette sont plus ou moins dilatés. Inversement, s'il s'agit de réflexes qui abaissent la pression, les vaisseaux des organes internes sont dilatés, et ceux de la surface cutanée, sur une plus ou moins grande étendue, resserrés. Mais Tigerstedt a soin de faire remarquer que cet antagonisme n'est nullement absolu: il arrive souvent que, lors des réflexes qui élèvent la pression, les vaisseaux de la peau et des muscles participent aussi au resserrement général. On verra plus loin que la même réserve est applicable aux phénomènes vaso-moteurs observés dans l'asphyxie et qui ne sont pas toujours aussi régulièrement antagonistes qu'on l'a prétendu.

([6]) François-Franck (*Travaux du laboratoire de Marey*, II, p. 221, 1876) a soutenu que toute excitation forte et subite d'une surface sensible, cutanée ou muqueuse, ou d'un nerf sensitif, donne lieu à un resserrement vasculaire généralisé, si aucune modification ne se produit dans le fonctionnement du cœur.

([7]) Howell, Budgett and Leonard, *Journal of Physiol.*, XVI, p. 298, 1894. — R. Hunt, *Ibid.*, XVIII, p. 381, 1895.

nération récente (1), ou bien encore quand les excitations électriques employées sont de faible intensité (2).

La constance de ces faits est même telle que l'on a été conduit à se demander (R. Hunt) s'il n'y aurait pas deux sortes de filets nerveux centripètes en rapport, les uns avec les centres vaso-constricteurs, les autres avec les centres dilatateurs. En réalité, il existe au moins un nerf sensitif dont l'excitation provoque toujours une chute de la pression artérielle. c'est le nerf dépresseur (3); les nerfs sensitifs des muscles ont toujours aussi cette action. R. Hunt (*loc. cit.*) a fortement soutenu cette opinion; il admet qu'il existe, dans le tronc du sciatique et des autres nerfs mixtes analogues, des fibres « pressives » et « dépressives » qui mettent en jeu par mécanisme réflexe les centres vaso-constricteurs ou les centres vaso-dilatateurs. Il conviendrait même, d'après lui, d'appeler ces dernières *fibres réflexes vaso-dilatatrices* pour les opposer aux fibres *dépressives*, fibres du nerf dépresseur, dont l'action serait d'inhiber le centre vaso-constricteur.

Au sujet de l'action des nerfs sensitifs une place toute spéciale doit être réservée aux nerfs sensitifs des vaisseaux. Quelques expériences paraissent, en effet, établir que de la face interne des vaisseaux peuvent partir des excitations qui, gagnant les centres nerveux, y déterminent des réactions consistant en la mise en activité des centres et des nerfs vaso-moteurs; exactement comme une impression cutanée provoque par un mécanisme réflexe bien connu la contraction d'un ou plusieurs muscles. Telles sont les expériences de Heger (4); un membre postérieur, ne tenant plus au reste du corps de l'animal que par ses nerfs, est soumis à la circulation artificielle; dans les vaisseaux on envoie du sang défibriné qui contient un peu de nicotine ou une solution à 1 — 0,1 pour 100 de nitrate d'argent; la pression aortique de l'animal s'élève et le cœur s'accélère. Stefani (5) a présenté quelques objections contre cette méthode, qui est celle aussi qu'ont employée Spalitta et Consiglio (6), dont les recherches ont donné des résultats analogues à ceux obtenus par Heger, élévation de la pression carotidienne sous l'influence d'injections de nicotine ou de citrate de fer dans un membre postérieur isolé, mais ralentissement du cœur et augmentation d'amplitude de ses contractions. L'expérience de Delezenne (7) prête moins à la critique; un membre postérieur de chien est séparé du corps

(1) R. Hunt, *loc. cit.*

(2) Knoll, *Sitzungsber. der Akad. der Wissensch. zu Wien*, math.-naturw. Cl., XCII, Abth. 3, p. 449, 1885.

(3) Ludwig et E. de Cyon, Die Reflexe eines sensiblen Nerven des Herzens auf die motorischen Blutgefässe (*Ber. der sächs. Gesellsch. der Wissensch.*, math.-phys. Cl., 1866, p. 507).

(4) *Beiträge zur Physiol. Carl Ludwig zu seinem 70ten. Geburtstage gewidmet*, Leipzig, 1887, p. 193.

(5) *Arch. ital. de biol.*, XXVI, p. 173, 1896, et *Lavori del laboratorio di fisiologia.* Padova, VI, 1895-1896.

(6) I nervi vaso-sensitivi (*Archivio di farmacol. e terapeutica*, IV, 1896).

(7) *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, CXXIV, p. 700, 29 mars 1897.

[E. GLEY.]

de l'animal, ses nerfs seuls le rattachent encore à l'organisme auquel il appartenait, puis les vaisseaux fémoraux sont mis en relation avec les vaisseaux homologues d'un autre animal par une circulation croisée; si l'on élève la pression aortique chez le chien qui fournit le sang au membre isolé de son congénère, cette pression se transmettant dans les vaisseaux de ce membre, on voit la tension aortique augmenter aussi dans le corps qui n'est plus uni au membre que par les nerfs de ce dernier. Ceux-ci contiennent donc des filets venus des vaisseaux et sensibles à la pression (1).

A coup sûr, de tels nerfs devront être considérés, si leur existence se généralise, comme jouant un rôle important dans la régulation de la circulation. Et ainsi l'influence des excitations sensitives et des phénomènes réflexes, dans le jeu de cette régulation, s'accroît encore.

Les excitations sensorielles ont un effet analogue à celui des excitations sensitives. Charpentier et Couty (2) ont fait voir que les excitations des organes des sens déterminent en général une élévation de la pression sanguine; et Dogiel (3) a obtenu le même résultat dans des recherches sur l'effet de la musique sur la circulation (4). François-Franck (5) a étudié avec beaucoup de soin les réactions cardio-vasculaires consécutives aux irritations de la muqueuse nasale et a tiré de ses recherches la conclusion suivante, à savoir que ces irritations provoquent la vaso-dilatation réflexe du côté de la tête seulement et partout ailleurs, à la périphérie comme dans la

(1) Il faut voir l'origine de cette donnée dans le fameux travail de Latschenberger et Deahna (*Arch. für die ges. Physiol.*, XII, p. 157, 1876) sur les effets réflexes des changements de pression dans les artères d'un membre. De leurs expériences, les auteurs avaient conclu que de tous les vaisseaux du corps partent des fibres *pressives* et *dépressives* qui vont aux centres vaso-moteurs. A la vérité, Zuntz (*Ibid.*, XVII, p. 404, 1878) avait montré que les résultats obtenus par Latschenberger et Deahna peuvent s'expliquer par l'asphyxie locale qui survient à la suite de la ligature d'une artère. On pourrait trouver aussi dans ce même travail la première idée de la conception de R. Hunt, dont il a été parlé plus haut, relative à l'existence générale de nerfs presseurs et dépresseurs.

(2) Recherches sur les effets cardio-vasculaires des excitations des sens (*Arch. de physiol.*, 1877, p. 525). — Voy. aussi un bon travail de L. Patrizzi (*Riv. sperim. di Freniatria*, XXIII, p. 1-55, 1897) sur les réflexes vasculaires dans les membres et dans le cerveau de l'homme sous l'influence des diverses excitations sensorielles.

(3) Ueber den Einfluss der Musik auf den Blutkreislauf (*Archiv für Physiol.*, 1880, p. 420).

(4) Dans ces dernières années les recherches de ce genre se sont multipliées. On peut citer particulièrement celles de Patrizzi, *Primi esperimenti intorno all' influenza della musica nella circolazione del sangue nel cervello dell' uomo*, Torino, 1896; de T. E. Shields, The effect of odours, irritant vapours and mental work, upon the blood flow (*Journal of exper. Med.*, I, p. 71-111, 1896); de L'Herminier et V. Pachon, Des phénomènes vaso-moteurs périphériques dans quelques cas déterminés d'activité cérébrale (*Actes de la Soc. linnéenne de Bordeaux*, LII, 1897); de F. L'Herminier, *Études pléthysmographiques en psycho-physiologie* (Thèse de Bordeaux, 1897); de A. Binet et J. Courtier, Influence de la vie émotionnelle sur le cœur, la respiration et la circulation capillaire (*L'année psychologique*, III, p. 65-126, 1897); de M. Guidaud, *Contribution à l'étude expér. de l'influence de la musique sur la circulation et la respiration* (Thèse de Bordeaux, 1898). Dans plusieurs de ces travaux il est question, non seulement de l'influence des excitations sensorielles, auditives ou autres, sur la circulation, mais aussi de l'influence des émotions. Sur ce dernier point, voy. ci-dessous.

(5) Contribution à l'étude expérimentale des névroses réflexes d'origine nasale (*Arch. de physiol.*, 5e série, I, p. 538-555, 1889)

profondeur, la vaso-constriction. Or, les médecins spécialistes connaissent bien la vaso-dilatation faciale consécutive aux irritations nasales.

Il est inutile de multiplier ces exemples. Il est bien connu aujourd'hui que les excitations des nerfs sensibles constituent pour les centres vaso-moteurs une très importante condition d'activité. C'est une condition d'ordre périphérique.

1bis Influence des excitations cérébrales.

D'après ce que l'on sait des effets vasculaires de l'excitation des différentes parties de l'encéphale (pédoncules cérébraux ([1]), tubercules quadrijumeaux ([2]), couche optique ([3]), corps strié ([4]), écorce cérébrale) ([5]), on est également en droit d'admettre que les centres vaso-moteurs peuvent entrer en action, d'une façon réflexe, sous des influences parties de ces régions. Or, à l'état physiologique, beaucoup d'actions cérébrales sont susceptibles de donner lieu à des phénomènes vaso-moteurs; A. Binet et J. Courtier (*loc. cit.*, page précédente) ont récemment étudié d'une façon complète l'influence de diverses émotions, surprise, peur, dégoût, anxiété morale, douleur, sensations de plaisir, sur le cœur et sur la circulation capillaire; Mosso ([6]) a montré que les émotions et le calcul mental amènent, en même temps que l'augmentation de volume du cerveau (dilatation des vaisseaux), le resserrement des vaisseaux de l'avant-bras; A. Binet et P. Sollier ([7]) ont observé, sur une femme présentant, comme les sujets de Mosso, une perte de substance osseuse crânienne, l'augmentation d'amplitude du pouls cérébral sous l'influence de diverses émotions et du calcul mental; Gley ([8]) a constaté que, sous l'influence du travail intellectuel, indépendamment de toute modification cardiaque, alors que le pouls carotidien prend tous les caractères du pouls d'une artère où la pression sanguine est faible, l'inverse se présente pour le pouls radial; Binet et Courtier ([9]) ont vu sous la même influence le

(1) Budge, *Centralbl. f. die med. Wissensch.*, 1864; *Archiv f. die ges. Physiol.*, V, 1872.
(2) Eckhardt, *Beiträge zur Anat. und Physiol.*, 1875.
(3) B. Danilewsky, *Archiv f. die ges. Physiol.*, XI. p. 128, 1875.
(4) B. Danilewsky, *Ibid.* — Stricker, *Med. Jahrbücher*, 1886.
(5) Bochefontaine et Lépine, *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 5 juin 1875. — Bochefontaine, *Arch. de physiol.*, 1876. — Danilewsky, *Archiv f. die ges. Physiol.*, XI, 1875 — Ch. Richet, *Structure des circonvolutions cérébrales*. Paris. 1878, p. 120. — Bechterew et Mislawsky, *Neurol. Centralbl.*, 1886. — Stricker, *Med. Jahrbücher*, 1886. — François-Franck, *Leçons sur les fonctions motrices du cerveau*, Paris, 1887, 22e leçon, p. 205.
(6) *Sulla circolazione del sangue nel cervello dell' uomo*, Roma, 1880.
(7) *Arch. de physiol.*, 5e série, VII, p. 719-734, 1895.
(8) *Etude expérimentale sur l'état du pouls carotidien pendant le travail intellectuel* (Thèse de Nancy, 1881 et *Arch. de physiol.*, 5e série, XIII, p. 742-759, 1881).
(9) Circulation capillaire de la main dans ses rapports avec la respiration et les actes psychiques (*L'année psychologique*, II, p. 87-167. 1896). — Voy. aussi A. Binet et N. Vaschide. Influence du travail intellectuel, des émotions et du travail physique sur la pression du sang (*L'année psychologique*, III, p. 127-183. 1897) et A. Binet et Victor Henri, *La fatigue intellectuelle*, Paris, 1898, p. 86 et suiv.

[*E. Gley.*]

pouls capillaire de la main diminuer considérablement d'amplitude. Il ne faudrait pas conclure de ces faits que l'action du cerveau sur les nerfs vaso-moteurs est directe; au contraire, il ne paraît pas y avoir de centres vaso-moteurs, au sens propre du mot, dans le cerveau, mais de cet organe, comme d'une surface sensible quelconque, arrivent au bulbe des excitations sous lesquelles réagit le centre vaso-moteur. Telle est, par exemple, l'opinion que François-Franck ([1]) a soutenue, ce me semble, avec raison.

Toujours est-il que le cerveau peut être le point de départ de réactions vasculaires importantes, de nature vaso-constrictive surtout ([2]); il en résulte que des altérations ou des lésions destructives de cet organe sont susceptibles de donner lieu à des congestions ou même à des hémorragies par paralysie des centres vaso-constricteurs.

Conséquences pathologiques. — Lésions du cerveau. — De fait, voilà déjà longtemps que Vulpian ([3]) a constaté, à la suite de la section des tubercules quadrijumeaux, la dilatation des vaisseaux abdominaux, la congestion de la muqueuse intestinale; Brown-Séquard a montré que les lésions expérimentales de diverses parties de l'encéphale déterminent souvent des hémorragies pulmonaires; A. Ollivier ([4]) a vu se produire des hémorragies des poumons et des reins consécutivement à des lésions de l'encéphale, chez le lapin, et il a rapproché ces faits des faits cliniques dans lesquels, chez des sujets frappés de lésions analogues, on a noté la congestion des deux reins ou du rein du côté hémiplégique. Chez l'homme, l'augmentation de température des membres paralysés, dans les cas d'hémiplégie de cause cérébrale, est fréquemment observée et a été rapportée à la paralysie des vaso-constricteurs; Charcot et Vulpian ([5]) ont d'ailleurs directement appelé l'attention sur les modifications de la circulation dans les membres du côté paralysé, chez les hémiplégiques; on a trouvé aussi, dans des cas d'asphyxie encéphalique, des hémorragies sous-cutanées ou dans l'épaisseur des muqueuses ([6]).

Déductions pathologiques. — Voilà donc une des causes principales de l'activité, et par conséquent aussi des altérations fonctionnelles des centres vaso-moteurs bulbo-médullaires : les irritations de nature sensitive, ce mot devant être pris dans son sens le plus large, dans son

([1]) *Loc. cit.*, p. 209-210.

([2]) Quelquefois François-Franck (*Leçons sur les fonctions motrices du cerveau*, p. 507, expér. 71 et p. 551, expér. 89) a vu des excitations faibles de la zone motrice corticale, chez le chien, amener une légère baisse de la pression sanguine.

([3]) Vulpian, Recherches expérimentales relatives aux effets des lésions du plancher du quatrième ventricule (*Mémoires de la Soc. de biol.*, 1861, p. 261 et suiv.).

([4]) A. Ollivier, De la congestion et de l'apoplexie rénales dans leurs rapports avec l'hémorragie cérébrale (*Archives générales de médecine*, I, p. 129, 1874).

([5]) Voy. Vulpian, *Leçons sur l'appareil vaso-moteur*, Paris, 1875, t. I, 6e leçon.

([6]) Charcot, *Comptes rendus de la Société de biologie*, 1868, 1869. — Lépine, *Archives de physiologie*, 1869.

acception physiologique la plus étendue. En ce sens, il est permis d'avancer qu'il n'est point d'impression nerveuse, d'action cérébrale, de phénomène psychique, qui ne détermine, par un mécanisme réflexe, des réactions vasculaires, en même temps que motrices ou sécrétoires, etc.

La question se pose alors de savoir si ces excitations peuvent donner lieu, non pas seulement à des réactions plus ou moins énergiques, suivant leur intensité, ou à des troubles passagers, mais à de véritables phénomènes pathologiques ([1]). L'action des nerfs vaso-moteurs, on le sait, pas plus que celle des nerfs du cœur, ne peut être artificiellement entretenue pendant longtemps; quand on a provoqué le resserrement des vaisseaux de l'oreille par l'excitation électrique du bout céphalique du sympathique cervical, ce phénomène disparaît peu à peu, même si on laisse les électrodes en contact avec le nerf. Mais Vulpian remarque à ce sujet qu'il n'y a guère d'analogie à établir entre les résultats obtenus par des excitations d'ordre expérimental, trop violentes la plupart du temps, et ceux qui dépendent d'une excitation morbide, mais de nature physiologique. « Il est probable, ajoute-t-il, qu'une excitation pathologique portant sur les extrémités périphériques des fibres sensitives peut entretenir une irritation continue de ces fibres et donner lieu à des phénomènes morbides secondaires plus ou moins persistants ([2]). » On comprendrait donc la possibilité de spasmes artériels tenaces, par excitation permanente des nerfs ou des centres vaso-constricteurs, et de dilatations durables, par excitation continue des nerfs ou des centres vaso-dilatateurs. Quant à l'explication des congestions dues à des paralysies de l'appareil vaso-constricteur, elle ne présente aucune difficulté.

2° Influence des variations quantitatives des gaz du sang.

Une autre grande cause de l'activité des centres vaso-moteurs se trouve sans contredit dans les variations des gaz du sang. La proportion d'oxygène et d'acide carbonique contenue dans le sang qui arrive à la moelle allongée est fort importante à considérer à ce point de vue. Ainsi, dans l'apnée, le centre vaso-constricteur est faiblement excité, ou plutôt son excitabilité diminue, et la pression sanguine intra-artérielle s'abaisse beaucoup. Quand les gaz du sang sont dans les proportions normales, ce centre est en état d'excitation modérée et le tonus artériel est normal. Si la teneur en acide carbonique augmente, le centre vaso-constricteur est fortement excité. En somme, des variations assez faibles dans les propor-

([1]) L. Hallion et Ch. Comte (*Arch. de physiol.*, 5e série, VII, p. 90-99, 1895) ont montré que dans les anesthésies de cause organique (névrite, syringomyélie) les réflexes vaso-moteurs sont abolis; du côté où siège la paralysie, non seulement la vaso-constriction réflexe ne se produit plus, mais elle est remplacée par de la dilatation; c'est une dilatation passive qui tient simplement à ce que les vaisseaux des organes paralysés, ne participant pas au renforcement réflexe de la toxicité vasculaire, se laissent distendre par la pression artérielle accrue.

([2]) Vulpian, *Leçons sur l'appareil vaso-moteur*, Paris, 1875, t. I, 7e leçon, p. 254-255.

tions des gaz du sang peuvent provoquer des réactions cardio-vasculaires de divers sens.

En ce qui concerne particulièrement l'influence de l'acide carbonique, il est une condition expérimentale, très facile à réaliser, qui, grossissant les phénomènes, en a permis une étude approfondie, c'est l'asphyxie. Cette étude de l'asphyxie a été des plus fécondes. Depuis les remarquables travaux de Brown-Séquard ([1]), l'action excitante du sang noir sur tous les tissus et spécialement sur le système nerveux est bien connue de tous les physiologistes. Parmi les nombreux travaux ([2]) entrepris pour déterminer les variations de la pression sanguine sous l'influence de l'asphyxie, celui de Heidenhain et Grützner ([3]) est d'abord à retenir; ce sont ces deux savants qui ont assimilé les effets de l'excitation asphyxique sur les animaux à ceux que produit l'excitation des nerfs sensitifs, à savoir une diminution de pression dans les vaisseaux de la peau et une élévation de la pression générale; ils ont pensé, sans avoir pu du reste le démontrer, qu'en même temps que les vaisseaux périphériques se dilatent, les vaisseaux des viscères abdominaux se contractent énergiquement et qu'ainsi est compensé l'effet de l'asphyxie sur les vaisseaux musculo-cutanés ([4]). C'est à établir positivement la réalité de ce fait que se sont attachés Dastre et Morat, dans un important travail ([5]); de plus, ils l'ont érigé en une loi générale. « L'asphyxie provoque une dilatation des vaisseaux de la peau et, au même moment, une contraction des vaisseaux des viscères ([6]). L'effet est dû à l'action excitante exercée par le sang désoxygéné sur les centres nerveux, origines des nerfs vaso-moteurs, constricteurs et dilatateurs. Ces deux catégories d'éléments antagonistes sont mises en activité au même moment.... Le système dilatateur prédomine du côté de la peau, d'où la congestion qu'elle présente : du côté des viscères, c'est l'action des constricteurs qui l'emporte, et ces organes pâlissent et s'anémient.

« C'est un mécanisme préétabli qui règle ces conditions, remplissant

([1]) Brown-Séquard, *Journal de la physiol.*, I, 1858.

([2]) Voy. l'indication de la plupart de ces travaux dans le livre déjà cité de Dastre et Morat, p. 271 et suiv.

([3]) *Archiv f. die ges. Physiol.*, XVI, p. 47, 1877.

([4]) G. Rebustello (*Arch. per le scienze mediche*, XVI, p. 429-434, 1892), au moyen de circulations artificielles pratiquées dans un territoire vasculaire musculo-cutané, a vu que l'asphyxie excite les centres constricteurs des vaisseaux périphériques comme de tous les autres. Il ne conteste cependant point les résultats obtenus par Heidenhain et Grützner, Zuntz, Dastre et Morat, mais il croit qu'il faut les expliquer, soit par une action locale dilatatrice du sang asphyxique sur les vaisseaux musculo-cutanés (Cavazzani, *Arch. per le scienze med.*, XVI, 1892), soit par une action réflexe vaso-dilatatrice due à l'excitation par le sang asphyxique des terminaisons sensitives des muscles et de la peau (Stefani, *Lo Sperimentale*, LX, p. 146, 1887).

([5]) Dastre et Morat, Influence du sang asphyxique sur l'appareil nerveux de la circulation (*Arch. de physiol.*, 3e série, II, p. 1, 1884).

([6]) C'est cette constriction des vaisseaux profonds, constatée pour le rein, la vessie, l'utérus (Dastre et Morat), pour la rate (Roy), qui amène l'élévation de la pression générale; en même temps on remarquait la dilatation des vaisseaux de la région bucco-faciale, chez le chien (Dastre et Morat), des vaisseaux de l'oreille, chez le lapin. De là on concluait que l'action des appareils vaso-dilatateurs est prédominante à la périphérie, tandis que l'action des appareils vaso-constricteurs l'emporte dans les viscères.

un rôle de prévoyance pour parer aux effets pernicieux de l'asphyxie.

« Ce cas extrême nous révèle une loi importante dans le jeu des mécanismes circulatoires. L'appareil vasculaire est scindé en deux parties qui se comportent d'une manière inverse l'une de l'autre : les vaisseaux du tégument, les vaisseaux des viscères. Il y a balancement entre le système cutané et le système des muqueuses.

« Ce balancement remarquable est encore manifeste dans deux circonstances qui en montrent bien le caractère général, à savoir dans le cas d'excitation forte des nerfs de sensibilité générale, et dans le cas du nerf dépresseur de Ludwig et Cyon [1]. » L'exactitude de cette loi devra être examinée plus loin (voy. p. 179 et suiv.).

L'asphyxie peut être en quelque sorte localisée dans le système nerveux. Et cela suffit pour que l'excitabilité des centres vaso-moteurs augmente; le résultat apparent est une élévation de la pression sanguine. C'est ce que L. Frédéricq [2], par exemple, a observé en oblitérant passagèrement l'aorte; deux minutes environ après l'occlusion du vaisseau, survient une phase d'excitation sensitive; c'est à ce moment que la pression artérielle subit une augmentation considérable. V. Aducco [3], par la compression des carotides ou par la saignée, c'est-à-dire par l'anémie transitoire des centres nerveux, a constaté le même phénomène; l'augmentation de la pression sanguine se maintient pendant tout le temps que les artères restent comprimées; il y a donc augmentation de l'excitabilité des centres vaso-moteurs. Aducco fait remarquer à ce propos que les cliniciens savent empiriquement que les individus anémiques sont souvent très excitables.

3° Influence des substances toxiques et des sécrétions glandulaires.

En troisième lieu, beaucoup de composés chimiques agissent sur les appareils vaso-moteurs. Ces substances peuvent être divisées en deux grandes classes suivant leur origine; les unes en effet proviennent de l'organisme lui-même et les autres s'y trouvent accidentellement. Les substances du premier groupe se divisent à leur tour en produits résultant du métabolisme soit normal, soit anormal ou troublé, et en produits glandulaires spécifiques; on verra plus loin ce qu'il convient d'entendre sous ce dernier terme.

Produits du métabolisme normal. — On sait que certaines mutations normales de matières aboutissent à la formation de poisons; de ces processus résultent des substances qui normalement doivent être éliminées

(1) Dastre et Morat. *Recherches expérimentales sur le système nerveux vaso-moteur*. Paris, 1884, p. 329.

(2) *Arch. de biol.*, X, p. 151, et *Travaux du laboratoire*, III, p. 5-12, 1889 1890, Paris et Liège, 1890.

(3) *Verhandl. des X intern. med. Congresses*, Berlin, 1890, II, p. 70.

de l'organisme ou s'y détruire. Mais si pour une raison ou pour une autre elles s'y accumulent, elles peuvent alors passer dans le sang; ce liquide subit par suite des variations de composition importantes. Quelle est l'influence de ce sang ainsi altéré sur les appareils vaso-moteurs? Les documents expérimentaux sur ce point précis font défaut.

La toxicité générale des urines et celle de la bile ont été souvent étudiées, surtout depuis les fameuses recherches de Ch. Bouchard (1); mais, encore que ce dernier ait signalé la dilatation des vaisseaux cutanés sous l'influence des injections intra-veineuses d'urines, il faut avouer que l'action de ces humeurs sur les vaisseaux n'a pas fait l'objet d'expériences systématiques.

Il en est de même pour quelques-unes des substances chimiquement définies que contiennent ces liquides complexes, et, par exemple, pour ces leucomaïnes (Armand Gautier) (2) que l'on peut trouver en petite quantité dans les urines et qui ont, à juste titre, si vivement attiré, dans ces dernières années, l'attention des médecins.

L'action des sels de potasse est mieux connue, mais, en dehors de l'urémie, il est difficile d'admettre que des troubles vasculaires puissent résulter de la présence d'un excès de potasse dans le sang.

Par contre, des faits intéressants ont été notés concernant l'action de l'urée. On savait, par des expériences de I. Munk (3), que cette substance provoque la dilatation des vaisseaux du rein. D'autre part, Ustimowitsch (4), puis Grützner (5) avaient vu que l'urée, injectée dans le sang, augmente la pression intra-artérielle. Cette contradiction n'est qu'apparente, comme l'ont montré les expériences de Cavazzani et Rebustello (6) et de Cavazzani (7), faites sous la direction de A. Stefani, et celles de A. Stefani (8). L'injection d'urée donne réellement lieu à une élévation de la pression sanguine dans la plupart des cas, et celle-ci est d'autant plus considérable et d'autant plus persistante que la quantité de substance injectée est plus grande; ce phénomène est dû à l'excitation des centres vaso-constricteurs: mais en même temps, comme le prouvent les expériences de circulation artificielle non seulement dans le rein, mais aussi dans d'autres organes, comme le foie, les poumons, etc., l'urée exerce une action vaso-dilatatrice locale. Ce sont là deux actions antagonistes, vaso-constrictive, d'ori-

(1) Ch. Bouchard, Recherches expérimentales sur la toxicité des urines normales (*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 6 décembre 1884, p. 665) et *Leçons sur les auto-intoxications*, Paris, 1887.

(2) Voy. la liste de ces corps qu'a donnée Roger dans le tome I de ce *Traité*, p. 769.

(3) *Archiv f. pathol. Anat. und Physiol.*, CXI, 1888.

(4) *Berichte der sächs. Gesellsch. der Wissensch.*, 12 décembre 1870.

(5) *Archiv f. die ges. Physiol.*, XI, p. 370, 1875.

(6) Dell' azione dell' urea sulle pareti vasali nei diversi visceri (*Arch. per le sc. med.*, XV, p. 90, 1891). — Azione dell' urea sui centri vasomotori dei reni (*Ibid.*, XVI, p. 425, 1892).

(7) Dell' azione dell' urea sulle pareti dei vasi e sui centri vasomotori (*Arch. per le sc. med.*, XV, p. 329, 1891).

(8) L'azione locale vaso-dilatatrice dell' urea cresce col crescere della pressione (*Atti del R. Istituto veneto di sc., lettera e arti*, 7e série, V, p. 687, 1893-1894, et *Arch. ital. de biol.*, XXI, p. 237, 1894).

gine nerveuse centrale, et vaso-dilatatrice, d'origine périphérique. Or, Cavazzani et Rebustello avaient observé que l'effet de l'urée sur les vaisseaux du rein est d'autant plus marqué que la pression générale s'élève davantage. Stefani, soumettant ce fait à une étude détaillée, en a vérifié l'exactitude. Il en tire la conclusion que l'accumulation de l'urée dans le sang ne peut être cause d'une augmentation considérable de la pression, parce que l'effet vaso-dilatateur local, croissant avec la pression, doit finir par compenser l'action vaso-constrictive; de plus, ces conditions circulatoires favorisent l'élimination de l'urée, et, à mesure que celle-ci s'élimine, l'excitation des centres vaso-constricteurs s'atténue. Cependant Cavazzani s'est demandé si ce dernier phénomène ne devait pas être considéré comme un facteur pathogénique important pour l'explication de l'hypertrophie du cœur dans la maladie de Bright. De fait, Senator [1], en se fondant sur les résultats des expériences d'Ustimowitsch et de Grützner, admet que l'élévation de pression, due à l'action de l'urée, et l'augmentation du travail du cœur qui en résulte, déterminent l'hypertrophie du myocarde. — Quoi qu'il en soit, cette étude approfondie des effets vaso-moteurs de l'urée montre l'intérêt que présenterait une série de travaux analogues, entrepris avec les diverses substances qui se trouvent normalement en plus ou moins grande quantité dans le sang et qui, dans diverses conditions, peuvent y être en excès.

En ce qui concerne les matières constitutives de la bile, les expériences de Bouchard [2] n'ont trait qu'à leur toxicité. Mais de Bruin [3] a vu que la bilirubine diminue la pression sanguine, ainsi que le glycocholate de soude. A. Sorrentino [4], étudiant l'action cardio-vasculaire du taurocholate de soude, a trouvé que ce sel produit une dilatation artérielle qui se manifeste par une chute considérable de la pression sanguine; cet effet tiendrait surtout à une action bulbaire. A. Biedl et R. Kraus [5] ont vu au contraire l'injection intra-veineuse de sels biliaires donner lieu à une augmentation de la pression artérielle. Jusqu'à présent, les pathologistes semblent avoir été particulièrement attentifs aux troubles cardiaques que l'on observe chez les ictériques; mais, chez ces malades, peuvent aussi se produire des troubles vasculaires. La pathogénie de ces accidents ne sera fixée que quand on aura cherché s'il existe une relation, et si cette relation est tout à fait directe, entre leur gravité et la quantité des sels biliaires qui peuvent se trouver dans le sang.

Dans ces derniers temps, Arloing [6] a étudié la toxicité de la sueur et trouvé que l'injection de cette humeur amène une chute de la pression sanguine; il ne pense pas, il est vrai, que ce phénomène soit dû à une

(1) *Archiv f. pathol. Anat. und Physiol.*, LXXIII, 1878.
(2) *Leçons sur les auto-intoxications*, Paris, 1887.
(3) Cité par Roger, t. I de ce *Traité*, p. 780 et par Sorrentino (voy. la note suivante).
(4) *La medicina contemporanea*, VII, p. 19, 1896.
(5) *Centralblatt für innere Med.*, 26 nov. 1898.
(6) *Journal de physiol. et de pathol. gén.*, I, p. 268, 1899.

[*E. GLEY.*]

action vaso-dilatatrice, mais le considère plutôt comme lié à une abondante exhalation séro-sanguinolente sur la muqueuse gastro-intestinale ainsi qu'à de l'asthénie cardiaque.

Beaucoup d'autres substances seraient encore évidemment à étudier ici ; mais, d'une part, la question de savoir si et dans quelles conditions elles peuvent se trouver en excès dans le sang reste obscure, et, d'autre part, la détermination précise de leur action vaso-motrice n'a pas encore fait l'objet de recherches méthodiques. Par exemple, nous savons par Gæthgens [1] que, sous l'influence de la neurine, la pression artérielle s'élève. C'est ce que Cervello (*loc. cit.*) a également observé, ainsi que L. Asher et H. C. Wood [2]; ces derniers rapportent le fait à une excitation des centres vaso-constricteurs. Oliver et Schäfer [3], dans quelques expériences sur l'action de cette base, et en employant les sels, phosphate, glycéro-phosphate ou chlorhydrate de neurine, ont observé des effets plus complexes : d'abord une chute de la pression, une légère élévation consécutive, et enfin, survenant rapidement après cette deuxième phase, une baisse persistante. On verra un peu plus loin les résultats d'autres expériences sur la même substance. Malheureusement on ignore les conditions de production de ce composé toxique dans l'organisme; qu'il puisse en être mis en liberté dans certains cas et même normalement, en très petite quantité, c'est ce que l'on serait jusqu'à un certain point en droit de supposer *a priori*, puisque les lécithines, dans la constitution desquelles entre la neurine, doivent nécessairement subir des transformations; ce que nous ignorons, c'est le sens même et la grandeur des mutations de la lécithine et, par suite, s'il peut se trouver de la neurine dans le sang et en quelle proportion; car il y a, en définitive, autant de raisons pour que la neurine, résultant de la décomposition de la lécithine, soit détruite *in situ* ou rentre dans un autre cycle de combinaisons que pour qu'elle passe dans le sang et soit éliminée par les urines.

Des recherches récentes de F. W. Mott et W. D. Halliburton [4] montrent bien tout l'intérêt de la question. Ces auteurs, après avoir constaté que le liquide cérébro-spinal de l'homme normal est sans effet sur la pression sanguine, trouvent que l'injection du même liquide, provenant de paralytiques généraux, amène une baisse de la pression artérielle: la cause en est dans une dilatation des vaisseaux, spécialement de l'aire intestinale: l'élévation qui se produit consécutivement est due à la constriction des vaisseaux périphériques. Or, d'après Mott et Halliburton, la substance active de ce liquide céphalo-rachidien n'est autre chose que la choline. Cette base détermine la chute de la pression sanguine, même après section

(1) *Dorpat-med. Zeitschrift*, I, IV. Je n'ai pu me procurer ce travail de Gæthgens, que je cite d'après Cervello (*Arch. ital. de biol.*, VII, p. 172, 1886).

(2) *Zeits. für Biol.*, XXXVII, p. 307-320, 1898.

(3) *Journal of physiol.*, XVIII, p. 265, 1895.

(4) *Proceedings of the physiol. Soc.*, 15 fév. 1897, 12 fév. 1898 et 18 fév. 1899 (*Journal of physiol.*, XXI, p. xix, 1897; XXII, p. xxxiv, 1898, et XXIV, p. ix, 1899.)

de la moelle cervicale ou des splanchniques comme après empoisonnement par la nicotine; c'est donc en vertu d'une action sur les muscles vasculaires eux-mêmes qu'elle produit son effet. D'autre part, c'est principalement en agissant sur le cœur que l'autre base très voisine, la neurine, qui ne diffère de la choline que par H^2O en moins, amène la chute de la pression; sur les animaux qui ont reçu de la nicotine, cette chute ne s'observe pas. Mott et Halliburton admettent que, dans les liquides pathologiques qui leur ont servi, la choline dérivait de la lécithine du tissu cérébral. La portée de cette conclusion, au point de vue de la cause des troubles vaso-moteurs dans divers cas d'aliénation mentale, est manifeste.

Produits du métabolisme troublé. — Les déviations du métabolisme normal amènent la formation de produits toxiques, plus encore que les échanges nutritifs à l'état physiologique. Roger a indiqué, dans ce *Traité* même, les mécanismes généraux de cette formation et classé les diverses auto-intoxications que l'on peut observer (¹). Il ne s'agit ici que de retenir les faits relatifs à l'action sur les vaisseaux des poisons ainsi produits.

On pensera d'abord à chercher de telles substances parmi les nombreux produits des fermentations gastro-intestinales si souvent exagérées ou troublées. L'action vaso-dilatatrice des protéoses, par exemple, est bien connue; mais il est extrêmement rare que ces corps passent dans le sang et puissent par conséquent agir sur le système nerveux vaso-moteur; ce n'est que dans des cas de suppuration prolongée, des os surtout, que l'on trouve des albumoses dans l'urine. Quant aux acides gras, aux acides amidés et aux composés aromatiques si abondants dans le tube digestif, ou aux corps de la série xanthique, nous ne possédons pas, au point de vue auquel nous sommes placés, de documents précis. Les pharmacologistes ont bien étudié, par exemple, l'action du phénol et d'autres corps du même groupe sur le cœur et sur la circulation; mais dans quelles conditions et en quelle proportion, suffisante pour provoquer des effets cardio-vasculaires, ces corps passent-ils dans le sang? C'est ce que nous ne savons pas.

Nos connaissances, en ce qui concerne la cause et le développement des troubles cardio-vasculaires dans la maladie de Bright et dans l'urémie, sont également peu certaines.

Sous l'influence de la fatigue, il se produit dans les muscles des substances qui, en même temps qu'elles troublent la respiration (voy. ci-dessous les expériences de Zuntz et Geppert), élèvent la pression sanguine. Tel est le résultat que A. Mosso a obtenu (²) en injectant à un chien du sang défibriné d'un autre chien, préalablement soumis à un travail musculaire prolongé.

(¹) Roger, in *Traité de pathol. gén.*, I, p. 784 et suiv. — Cf. aussi A. Albu, Die Bedeutung der Lehre von den Autointoxicationen für die Pathologie (*Sammlung klin. Vorträge*. N. F., n° 141 (*Innere Med.*, n° 43), p. 475-486, janvier 1896).

(²) *Verhandl. des X intern. med. Congresses*, Berlin, 1890, t. II, p. 15.

[*E. GLEY.*]

Nous possédons aussi quelques renseignements sur les accidents consécutifs aux altérations des diverses glandes qui ont pour fonction de détruire ou de neutraliser des substances toxiques engendrées dans l'organisme. Le foie est sans conteste la plus importante de ces glandes. Dans les cas d'altération grave de cet organe, les sels ammoniacaux aux dépens desquels il forme l'urée d'une part, et l'acide urique d'autre part, resteront en quantité plus ou moins grande dans le sang et provoqueront nécessairement des troubles vasculaires (augmentation de la pression sanguine et, à doses élevées, abaissement de la pression). — Quoique la fonction antitoxique de la glande thyroïde ne soit pas encore complètement connue, surtout dans les détails de son mécanisme, les accidents consécutifs à la thyroïdectomie n'en sont pas moins déterminés; et, parmi ceux-ci, la constatation de congestions, d'hyperémies dans beaucoup d'organes a été faite par plusieurs expérimentateurs. Que la glande thyroïde soit complètement détruite, ou profondément altérée, le poison qui devait s'y détruire restera en excès dans le sang et pourra, entre autres accidents, amener des troubles de la circulation.

Les centres vaso-moteurs peuvent encore être influencés d'une autre manière, d'une manière indirecte, par des altérations du sang. Un exemple de ce genre d'influences est fourni par le travail connu de Zuntz et Geppert (1) sur la polypnée qu'on observe dans les efforts musculaires. D'après les auteurs, les variations des gaz du sang ne peuvent expliquer cette polypnée; celle-ci serait due, au moins en partie, à l'action exercée sur les centres respiratoires par les déchets du travail musculaire. Or, par le fait seul que la fonction respiratoire devient plus active, les centres vaso-moteurs seront stimulés. Puisque à chaque inspiration et à chaque expiration ces centres reçoivent une excitation, en vertu de l'accélération des mouvements respiratoires, le nombre de ces excitations, dans l'unité de temps, s'accroîtra : de là peut-être une cause de fatigue pour les centres vaso-moteurs.

Enfin il est des conditions accidentelles dans lesquelles se forment dans divers organes ou tissus des substances qui, entre autres effets, ont une action vaso-motrice très nette. C'est ce que l'on observe, par exemple, dans les cas de brûlures étendues. Dans ces cas, la désorganisation de la peau et des tissus sous-jacents amène des décompositions de ces tissus telles qu'il se forme des matières toxiques; que celles-ci soient dues aux modifications que la combustion a fait subir aux substances constitutives de la peau ou des muscles, ou à l'altération des processus chimiques cellulaires, sous l'influence de la rétention des produits de désassimilation, ou encore, ce qui est plus probable, à ces deux causes réunies, peu importe ici (2); le fait est qu'il se forme et qu'il reste dans le sang, d'autant plus qu'il y a le plus souvent anurie dans ces cas, une grande

(1) Ueber die Regulation der Athmung (*Archiv f. die ges. Physiol.*, XLII, p. 189, 1888).

(2) Pour cette explication pathogénique des brûlures, consulter W. Reiss, *Archiv f. Dermatol. und Syphil.*, 1895; Kianicine, *Archiv f. pathol. Anat. und Physiol.*, CXXXI, 1895 et *Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol.*, VI, 1894; J. Boyer et L. Guinard, *Des brûlures*, Paris, 1895.

quantité de déchets qui sont des poisons violents ; entre autres accidents, ces substances amènent une paralysie vaso-motrice profonde, d'où les congestions viscérales et les hémorragies si fréquemment constatées dans les grandes brûlures.

Produits glandulaires spécifiques. — Il y a lieu de ranger sous ce nom des substances qui proviennent de l'activité normale de beaucoup de glandes et dont le rôle paraît considérable dans la régulation de la circulation. Ce sont aussi des produits du métabolisme normal, mais leur importance est telle et leur rôle si spécial qu'ils méritent d'être classés à part. On a en effet été conduit, depuis que l'on connaît la haute signification des glandes à sécrétion interne, à rechercher si les petites quantités des produits de ces glandes, qui passent à différents moments ou d'une façon continue dans le sang, n'exercent pas une influence plus ou moins grande sur les centres vaso-moteurs. Voici en quels termes, il y a déjà trois ans, je posais cette question : « Ainsi l'on est amené à se demander si les petites quantités des produits des glandes dites à sécrétion interne, qui passent à différents moments ou d'une façon continue dans le sang, n'agissent pas sur les centres nerveux vaso-moteurs. La question résulte directement des expériences d'Oliver et Schäfer (1895), de Cybulski (1895), de Gluzinski (1895), de Langlois (1896), sur l'action vaso-constrictive de l'extrait de capsule surrénale, et de celles d'Oliver et Schäfer (1895) sur l'action vaso-constrictive aussi de l'extrait de glande pituitaire et vaso-dilatatrice de l'extrait thyroïdien. Il faudrait alors penser que l'activité des appareils vaso-moteurs est normalement entretenue aussi bien par la stimulation due à des substances antagonistes, existant en petite quantité dans le sang, que par l'excitation qui dépend des légères variations à l'état physiologique des gaz du sang et par les multiples excitations des nerfs sensibles. Que si, dans certaines conditions pathologiques, ces substances se trouvent en excès dans le sang, il s'ensuivra sans doute des troubles vasculaires de sens opposé, suivant que prédomineront des corps à action vaso-constrictive ou à action vaso-dilatatrice. » Et j'ajoutais : « Ces considérations sont encore quelque peu hypothétiques, mais des données positives peuvent demain les rendre évidentes [1]. » Ces données sont venues en si grand nombre que l'on pourrait aujourd'hui, en se plaçant à ce point de vue, diviser les glandes en deux grands groupes, suivant qu'elles fournissent des produits vaso-constricteurs ou dilatateurs [2]. Il convient donc de passer rapidement en revue les faits qui établissent cette notion.

Voyons d'abord quels sont les extraits glandulaires qui élèvent la pression sanguine. En premier lieu se placent les résultats des expé-

(1) E. Gley, Exposé des données expérimentales sur les corrélations fonctionnelles chez les animaux (*l'Année biologique*, I, p. 330, 1895).

(2) Voy. Ch. Livon, *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 22 et 29 janvier 1898, p. 98 et 135

riences d'Oliver et Schäfer [1] sur l'action vaso-constrictive, à dose extrêmement faible, de l'extrait de glande surrénale. L'étude de ce fait a pris une grande extension. Oliver et Schäfer, après avoir coupé la moelle, ayant vu que l'extrait amène encore la même augmentation de la tension sanguine et que, d'autre part, l'énervation complète d'un membre ne modifie en rien la vaso-constriction qui survient dans ce membre, avaient conclu qu'il s'agit d'une action directe sur la musculature des artères [2]. Soit en répétant ces expériences, soit au moyen d'autres expériences plus ou moins démonstratives, Biedl [3], Gottlieb [4], ce dernier avec des réserves, puisqu'il admet une action sur les ganglions périphériques, Velich [5], Gürber [6] arrivent à la même conclusion. Cybulski, Sezmonowicz (*locis citatis*) soutiennent que le phénomène est d'origine centrale, qu'il dépend d'une excitation des centres vaso-constricteurs. Quant à la partie active de la glande surrénale, tous les expérimentateurs sont d'accord, c'est la portion médullaire : l'extrait fait avec l'écorce capsulaire est inefficace, comme Oliver et Schäfer l'ont observé les premiers ; lorsque cet extrait manifeste quelque activité, c'est qu'il contient un peu du suc de la portion médullaire qui, par une diffusion *post mortem*, a gagné l'écorce de la glande. Il n'est pas mauvais d'ajouter que les extraits des glandes surrénales de tous les animaux, depuis la grenouille (J.-P. Langlois) [7] jusqu'à l'homme (L. Guinard et E. Martin) [8], possèdent cette propriété vaso-constrictive.

A côté de l'extrait surrénal prend place l'extrait rénal. Un excellent travail de Tigerstedt [9] nous a fait connaître l'énergique action vaso-constrictive des extraits aqueux ou glycérinés du rein ; cet effet ne tient point à des

(1) *Proceedings of the physiol. Soc.*, 16 mars 1895. — The physiol. effects of extracts of the suprarenal Capsules (*Journ. of Physiol.*, XVIII, p. 230, 1895). — On the physiol. action of extracts of pituitary body and certain other glandular organs (*Ibid.*, XVIII, p. 277, 1895). En même temps, Cybulski (*Gazeta lekarska*, XV, p. 299, 25 mars 1895), Gluzinski (*Wien. klin. Wochensch.*, 1895, n° 14), Szymonowicz (*Archiv für die ges. Physiol.*, LXIV, 97-164, 1896), constataient de leur côté l'action remarquable de l'extrait de capsule surrénale sur les centres vaso-moteurs bulbo-médullaires.

(2) Oliver et Schäfer, comme aussi Gottlieb et d'autres physiologistes, admettent également l'action directe de l'extrait capsulaire sur le muscle cardiaque ou sur les ganglions du cœur (Gottlieb). Quelque considérable que soit l'intérêt de ce fait et des faits connexes (action de l'extrait capsulaire sur les nerfs du cœur [voy. en particulier, outre les auteurs déjà cités, J. P. Langlois, *Thèse de doctorat ès sciences*, Paris, 1897 ; Bardier, *Arch. de physiol.*, 5e série, X, p. 370, 1898 ; et surtout E. von Cyon, *Archiv für die gesammte Physiol.* LXXII, 1898 et LXXIV, p. 97, 1899]), je n'ai pas à entrer ici dans cette question. Je crois utile cependant de signaler encore les recherches de K. Hedbom (*Skand. Archiv für Physiol.*, VIII, p. 147, 1898) et de Allen Cleghorn (*Amer. Journal of physiol.*, II, p. 275, 1899) sur l'action de l'extrait surrénal sur le cœur isolé des mammifères et sur la pointe isolée du cœur du chien.

(3) *Wiener med. Woch.*, février 1896.

(4) *Archiv für exper. Pathol. und Pharmak.*, XXXVIII, p. 99, 1896.

(5) *Wiener med. Blätter*, 1896, nos 15 à 21.

(6) *Münch. med. Woch.*, 1897, n° 27, p. 750.

(7) *Arch. de physiol.*, 5e série, X, p. 104, 1898.

(8) *Journal de physiol. et de pathol. gén.*, I, p. 774, 1899.

(9) R. Tigerstedt und F. G. Bergmann, Niere und Kreislauf. (*Skand. Archiv für Physiol.*, VIII, p. 223-271, 1898). — En 1897 déjà (XIIe Congrès intern. de méd., Moscou) Tigerstedt avait signalé les principaux résultats de ses recherches sur l'action de la « rénine ».

modifications cardiaques; il persiste après la section sous-bulbaire de la moelle, comme après la destruction de la moelle; la « rénine » agit sur les appareils nerveux périphériques des vaisseaux.

Les extraits d'hypophyse ont également cette action, quoiqu'à un moindre degré; le mécanisme en a été jusqu'ici moins étudié. La première constatation faite par Oliver et Schäfer (voy. plus haut) du phénomène, Howell[1] montra que seul l'extrait de la partie postérieure de l'hypophyse (partie infundibulaire, *infundibular body*) donne lieu à cette élévation de pression; celle-ci s'observe encore après la section de la moelle. E. de Cyon[2] et Charles Livon[3] la trouvèrent de leur côté. Schäfer et Swale Vincent[4] ont confirmé récemment les expériences de Howell sur l'action vaso-constrictive de la partie infundibulaire de la glande pituitaire. — Quant à l'action cardiaque des extraits d'hypophyse qui est très marquée, je ne puis que la signaler[5].

Je mentionne seulement l'élévation de pression que Ch. Livon[6] a obtenue avec les extraits de rate et de parotide; nous ne possédons pas encore d'autres renseignements sur l'action de ces derniers extraits.

Voilà donc, issue de diverses glandes, une substance[7] susceptible d'entretenir automatiquement le tonus des muscles vasculaires. Nous allons maintenant en trouver une qui peut le diminuer. Le suc thyroïdien a le pouvoir de provoquer une baisse de la pression sanguine (Oliver et Schäfer, *loc. cit.*). Haskovec[8] a fait de cette action une bonne étude; il voit la diminution de pression dont il s'agit se produire encore après la section du bulbe, mais il ne peut décider si elle est due alors à une excitation des centres vaso-dilatateurs spinaux ou à une paralysie des centres vaso-constricteurs ou bien si elle ne dépend pas aussi d'une action périphérique. Dans son remarquable travail sur le « thyroïdisme expérimental », R. H. Cunningham[9] a vérifié le fait de la diminution de pression. C'est ce même fait qui fut sans doute un des points de départ des recherches considérables que E. de Cyon[10] a réalisées dans ces der-

(1) *Journal of exper. Med.*, III, p. 245, 1898.

(2) *Archiv für die ges. Physiol.*, LXXI, p. 431, 1898.

(3) *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 28 janvier 1898, p. 135.

(4) *Journal of physiol.*, XXIV, p. XIX, 1899.

(5) Howell en parle, Livon aussi (*Assoc. franç. pour l'avanc. des sciences*, Nantes, 1898); Oliver et Schäfer l'avaient d'ailleurs déjà étudiée; mais c'est surtout E. de Cyon qui s'en est occupé (*Arch. für die ges. Physiol.*, LXXIII, p. 339, 1898). Pour l'action de cet extrait sur le cœur isolé, consulter les mémoires déjà cités (note 2 de la page 166) de K. Hedbom et d'Allen Cleghorn.

(6) *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 22 janvier 1898, p. 98.

(7) On pourrait évidemment aussi se demander s'il ne s'agit pas de diverses substances possédant toutes une action identique sur la circulation.

(8) *Wiener med. Blätter*, 1896, nos 8, 9, 10 et 11.

(9) *Journal of exper. Med.*, III, p. 147-245, 1898; voy. p. 235 et suiv.

(10) Beiträge zur Physiol. der Schilddrüse und des Herzens (*Arch. für die ges. Physiol.* LXX, p. 126-280, 1898) et Die physiologischen Herzgifte. I. Iodothyrin (*Arch. für die ges. Physiol.*, LXXIII, p. 42-70, 1898). Les nombreuses expériences de E. de Cyon concernent surtout le mode d'action de l'iodothyrine, son influence sur le nerf dépresseur et sur les nerfs du cœur. D'après l'éminent physiologiste, l'iodothyrine augmente considérablement l'excitabilité des

nières années sur la physiologie de la glande thyroïde dans ses rapports avec le fonctionnement du cœur; d'après lui, l'iodothyrine (de Baumann) déterminerait la même vaso-dilatation. J'ai, de mon côté, observé bien des fois la vaso-dilatation causée par l'injection d'extrait aqueux de thyroïde ou d'une solution de peptone de cette glande [1]. L. Guinard et E. Martin [2] l'ont produite en se servant d'un extrait préparé avec une glande fraîche humaine (provenant d'un supplicié). Seul, Ch. Livon a vu l'extrait thyroïdien déterminer une élévation de pression [3].

Une autre glande fournit un extrait à propriété vaso-dilatatrice, c'est le thymus. Karl Svehla [4], en établissant ce fait, a montré en même temps que ni la section de la moelle cervicale, à sa partie supérieure, ni la section des splanchniques ne l'empêche, pas plus que la section des vagues ou la destruction des ganglions étoilés n'empêche l'accélération du cœur concomitante; il est porté à considérer ce relâchement vasculaire comme tenant à la paralysie des centres vaso-constricteurs.

Ch. Livon [5] a observé la chute de pression consécutive à l'injection d'extraits de thymus, de foie, de pancréas, d'ovaires, de testicules, de poumons.

D'après Oliver et Schäfer [6], les extraits de la parotide et de la sous-maxillaire du chien provoqueraient le même phénomène.

Il n'est pas inutile d'ajouter que l'action de la plupart de ces extraits, sinon de tous, ne s'épuise pas par la répétition; une deuxième et une troisième injection sont souvent aussi ou presque aussi efficaces que la première.

Ainsi se sont rapidement généralisés les phénomènes [7] dont on doit la découverte initiale à Oliver et Schäfer et à Cybulski. Au point de vue

nerfs dépresseurs et pneumogastriques et diminue celle des nerfs accélérateurs et vaso-constricteurs; il en est de même de l'extrait d'hypophyse; quelques différences existent cependant entre les deux substances, iodothyrine et « hypophysine » (E. von Cyon, Die physiol. Herzgifte. II. Hypophysenextracte [*Arch. für die ges. Physiol.*, LXXIII, p. 339-373, 1898]). Laudenbach (Influence de l'iode, de l'iodure de sodium et de l'iodothyrine sur la circulation — en russe — [*Universitetskia Iswestia*, Kieff, 1898]) dit n'avoir pas observé sous l'influence de l'iodothyrine l'augmentation de l'excitabilité des vagues. — Il n'est pas douteux que par les recherches de Cyon la question exposée ici a pris encore plus d'ampleur et de portée; il faudra rechercher si les résultats de ces recherches ou des résultats de même ordre peuvent être obtenus avec les autres extraits glandulaires. Cf. aussi E. de Cyon, Les glandes thyroïdes, l'hypophyse et le cœur (*Arch. de physiol.*, 5e série, IX, p. 618-633, 1898) et l'article *Innervation du cœur* du *Dict. de physiol.*, t. IV, p. 133.

(1) Je n'ai parlé de ces expériences que dans une courte note préliminaire, en collaboration avec J.-P. Langlois (*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 29 janvier 1898, p. 109).

(2) *Loc. cit.*; voy. page 166.

(3) *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 22 janvier 1898, p. 98.

(4) *Wiener med. Blätter*, 1896, nos 46 à 52.

(5) *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 29 janvier 1898, p. 135.

(6) *Journal of physiol.*, XVIII, p. 277, 1895. — On a vu plus haut que Livon dit avoir obtenu l'élévation de la pression sanguine à la suite de l'injection d'extrait de parotide.

(7) On trouvera de E. A. Shäfer un bon exposé général des effets de l'extrait thyroïdien, de l'extrait hypophysaire et de l'extrait surrénal sur le cœur et sur la circulation, ainsi d'ailleurs que sur les autres fonctions organiques, dans le grand traité de physiologie publié sous la direction de ce savant (*Text-book of physiol.*, London, 1898, I, p. 937).

des conséquences physiologiques de ces faits, deux points importants sont à considérer. Il est nécessaire d'abord de se demander si normalement toutes les glandes dont il vient d'être question ou au moins quelques-unes d'entre elles produisent des substances identiques à celles dont leurs extraits manifestent l'action. En effet, les substances contenues dans les extraits pourraient ne pas exister dans le tissu glandulaire vivant; de plus, rien ne prouve *a priori* que, si elles se forment dans la glande vivante, elles en sortent régulièrement par les vaisseaux pour aller exercer leur action sur les différents territoires artériels de l'organisme. Cette question d'un si haut intérêt physiologique paraît résolue pour les corps surrénaux et pour les reins. Cybulski et Sczmonowicz (*loc. cit.*) recueillent du sang de la veine capsulaire, le défibrinent et en injectent des quantités variables à des lapins, des chats et des chiens; sur tous ces animaux la pression intra-artérielle s'élève et le cœur se ralentit, un peu moins, il est vrai, qu'après l'injection d'extrait surrénal. Langlois [1] a fait avec le même succès la même expérience sur le chien, en se servant du plasma du sang veineux capsulaire d'un autre chien, préalablement peptonisé pour éviter la coagulation du sang recueilli; après centrifugation, on décantait le plasma. Dreyer, dans le laboratoire d'Howell [2], a obtenu des résultats analogues. D'autre part, Tigerstedt (*loc. cit.*), avec le sang défibriné de la veine rénale du lapin, observe une élévation de pression, sur des animaux de même espèce, égale à celle qu'il obtient par l'injection de l'extrait de rein. — Ce dernier résultat est fort important; on pourrait être tenté de penser que les glandes, dites à sécrétion interne, seules, déversent les produits de leur fonctionnement dans le sang ou dans la lymphe. Voici un fait, établi par un physiologiste d'une compétence et d'une habileté reconnues, qui montre que la substance vaso-constrictive dont il s'agit sort normalement de l'organe où elle est élaborée, par les veines de cet organe. Et celui-ci qui, à ce point de vue, se comporte comme une glande à sécrétion interne, passait cependant pour une glande excréteuse typique. C'est là une nouvelle et éclatante preuve de la fécondité de la théorie, tant décriée à sa naissance, de Brown-Séquard, à savoir que toutes les glandes, et non pas seulement celles qui sont dépourvues de conduit excréteur, livrent au sang quelque substance utile au fonctionnement de l'organisme. — Il va de soi néanmoins qu'il est nécessaire de faire pour les autres glandes la démonstration donnée pour les corps surrénaux et pour les reins. Cette démonstration s'impose particulièrement, par exemple, pour la glande thyroïde [3]. — A la question qui vient d'être examinée s'en rattache direc-

[1] Sur les fonctions des capsules surrénales. (*Thèse de doctorat ès sciences*, Paris, 1897, p. 121.)

[2] Cité par Howell (*Trans. of the Congress of amer. phys. and surg.*, 1897, IV, p. 81).

[3] R. H. Cunningham (*loc. cit.*, p. 257) n'a pas obtenu d'effet sur la pression sanguine par l'injection de 30 à 50 centimètres cubes de sang défibriné provenant de la veine thyroïdienne inférieure; mais il remarque lui-même qu'il pouvait ne se trouver dans ce sang qu'une très petite quantité de la substance active.

tement une autre, qui n'est guère que le corollaire de la première. Des produits glandulaires actifs sont constamment déversés dans la circulation. Qu'y deviennent-ils? Leur accumulation serait vite dangereuse. Sont-ils rapidement éliminés ou détruits? Langlois, en expérimentant avec l'extrait surrénal, a fourni des données très intéressantes sur cette question [1]. Frappé, comme Oliver et Schäfer, comme Cybulski, du peu de durée de l'effet produit par une injection d'extrait capsulaire (la substance active de l'extrait disparaît en moins de trois minutes dans le sang artériel), il a recherché la cause de ce phénomène; il remarque que, sur la tortue chauffée à 37 degrés, l'action cardiaque de l'extrait a une durée neuf fois moindre que sur la tortue en hiver; il constate, d'autre part, que les agents oxydants, ozone, ferments oxydants, détruisent *in vitro* la substance capsulaire; et il pense pour ces raisons que la destruction de cette substance a lieu très vite par un processus d'oxydation. C'est une idée que Cybulski a aussi émise (*loc. cit.*). Langlois a en outre montré que le foie joue un rôle prépondérant dans ce processus de destruction. — En ce qui concerne la durée d'action des autres extraits glandulaires, nous possédons quelques renseignements sûrs que l'on trouvera dans les travaux cités le long des pages précédentes, mais sur leur mode de disparition du sang nous n'avons point de données positives.

L'autre point à examiner est relatif à l'antagonisme qui doit se manifester entre les deux groupes d'extraits, vaso-constricteurs et vaso-dilatateurs. Cette question est, elle aussi, à peine à l'étude. Gley et Langlois [2] n'ont pu par une injection d'extrait thyroïdien faire disparaître, ni même atténuer l'effet d'une injection préalable d'extrait surrénal; c'est d'ailleurs ce que l'on pouvait prévoir en raison de la prédominance en général du phénomène vaso-constricteur sur le phénomène vaso-dilatateur, lorsqu'ils viennent tous deux à se produire simultanément. J. Gomez Ocana [3], en injectant un mélange à parties égales des deux extraits, a vu la pression s'élever comme si l'extrait surrénal avait été seul injecté. L. Guinard et E. Martin (*loc. cit.*) ont, au contraire, déterminé, par une injection de suc surrénal, le relèvement de la tension sanguine diminuée par des injections préalables de suc thyroïdien. Les expériences de ce genre ne tarderont sans doute pas à se multiplier. On en conçoit toute la portée. Par le fait même que des substances, d'origine glandulaire, douées d'une action cardio-vasculaire énergique et antagoniste, sont déversées normalement dans le sang, elles jouent de toute nécessité un rôle régulateur de la pression sanguine; et comme l'activité des organes glandulaires varie souvent d'une façon anormale, comme elle est exagérée ou par trop diminuée, comme elle est même parfois supprimée, la régulation de la circulation pourra s'en trouver proportionnellement troublée. Il y a donc une œuvre indispensable à entreprendre, et c'est la détermi-

(1) *Arch. de physiol.*, 5e série, X, p. 124-137, 1898.
(2) *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 29 janvier 1898, p. 109.
(3) *Revista ibero-americana de ciencias medicas*, mars 1899.

nation des relations qui existent entre les variations normales de la circulation et plus spécialement de la pression sanguine et le fonctionnement des glandes comme la surrénale, la thyroïde, etc., la quantité de substances actives qu'elles laissent, à divers moments ou d'une façon continue, passer dans le sang, les conditions de l'antagonisme de ces substances.

Ceci fait, on sera à même de fixer la grandeur et la durée des désordres cardio-vasculaires dépendant d'altérations glandulaires ou de troubles fonctionnels de ces organes. Actuellement on ne peut qu'indiquer le sens des phénomènes pathologiques. Déjà Oliver et Schäfer (*loc. cit.*) ont vu que l'extrait, provenant d'une capsule d'addisonien, est sans effet sur la pression sanguine [1]. Langlois [2] a constaté que des capsules de cobayes, hyperémiées ou hypertrophiées à la suite d'injection de toxine diphtéritique, fournissent un extrait notablement moins actif. Il sera facile d'instituer des expériences similaires avec les extraits d'autres glandes altérées, telles que des thyroïdes de myxœdémateux, de goitreux, etc. Les faits observés par E. de Cyon [3], sur des lapins thyroïdectomisés ou (comme cela arrive très souvent à Berne, où il a fait ses expériences) goitreux, diminution d'excitabilité des dépresseurs et des pneumogastriques, augmentation d'excitabilité des accélérateurs cardiaques et, en général, des nerfs sympathiques, montrent aussi la direction dans laquelle doivent être entreprises les nouvelles recherches. D'un autre côté, il faudrait rechercher avec précision quel est l'état de la pression du sang chez l'homme dans la maladie d'Addison, dans le myxœdème, la maladie de Basedow, l'acromégalie, etc. R. H. Cunningham (*loc. cit.*, p. 258) a appelé avec raison l'attention sur les contradictions qui existent actuellement dans nos connaissances sur l'état de la pression sanguine dans le myxœdème et dans la maladie de Basedow. On peut supposer que des troubles cardio-vasculaires se produiront aussi bien par excès que par manque des substances glandulaires considérées. Les troubles par défaut doivent être, ce semble, assez rares, étant donné que ces substances sont très actives, partant efficaces à très petite dose, et que la même substance ou des substances à même action sont formées dans plusieurs glandes. Les troubles par excès sont plus à redouter. La *substance surrénale*, par exemple, produite en plus grande quantité ou, pour une raison ou pour une autre, s'accumulant dans le sang, maintiendra le tonus des vaisseaux au-dessus de la normale; le cœur, pour triompher des résistances périphériques accrues, augmentera son travail et sera exposé à l'hypertrophie. Un excès de « rénine » aura les mêmes conséquences; un nouveau rapport se découvre ainsi entre certaines maladies des reins et l'hypertrophie du cœur (Tigerstedt, *loc. cit.*).

(1) Cette capsule était presque complètement détruite. « Microscopical examination showed complete cascation of the medulla and a sclerosed condition of the cortex. » (*Loc. cit.*, p. 269.)
(2) *Arch. de physiol.*, 5e série, IX, p. 152-167, 1897
(3) *Loc. cit.*, voy. p. 167, note 10.

De tous ces faits, il suit que le tonus des muscles des vaisseaux, en tant qu'il dépend d'une stimulation automatique directe ou indirecte, est entretenu non seulement par les excitations sensitives, par les variations des gaz du sang, par les produits de destruction des échanges nutritifs, mais aussi par des substances spécifiques formées normalement dans diverses glandes, capsules surrénales, thyroïde, reins, etc.

Substances étrangères à l'organisme. — Le nombre est considérable des substances étrangères à l'organisme, qui peuvent y être introduites, et qui agissent sur les appareils vaso-moteurs. L'étude des poisons a fait l'objet, dans une autre partie de cet ouvrage, d'un travail étendu [1]. Il ne conviendrait donc pas d'y revenir ici. Tout au plus dira-t-on quelques mots de l'action vaso-motrice des substances solubles de certains microbes, non pas tant à cause de la grande importance de cette question au point de vue pathologique, qu'en raison de son intérêt spécial, par rapport au sujet traité dans ces pages.

Ce sont les recherches de Charrin et Gley [2] qui ont montré pour la première fois que les appareils nerveux vaso-moteurs peuvent être influencés par des produits microbiens. Le résultat essentiel de ces expériences est que, à la suite de l'injection intra-veineuse d'une certaine quantité de produits pyocyaniques, l'excitation du nerf dépresseur est fortement diminuée, et que, d'une façon générale, les réflexes vaso-dilatateurs d'origine médullaire comme d'origine bulbaire sont, par ce moyen, diminués ou même supprimés. Or, le fonctionnement des appareils vaso-dilatateurs étant aboli, la condition première de la diapédèse, la dilatation vasculaire, est supprimée; et, la diapédèse étant empêchée [3], la phagocytose ne pourra s'exercer qu'incomplètement. « Que l'on remarque d'ailleurs, ajoutaient les auteurs (*Arch. de physiol.*, 1890, p. 757), que, même pour les bactériologistes qui n'admettent pas la phagocytose, nos expériences conservent toute leur portée pathologique; car, si ce n'est pas par la phagocytose que l'organisme lutte contre une infection microbienne, ce peut être à l'aide de matières bactéricides sorties des vaisseaux, ou grâce à des produits cellulaires divers. Mais il est une donnée bien certaine en physiologie, c'est celle du rapport étroit qui existe entre la suractivité d'un organe ou d'un tissu et l'augmentation de l'afflux sanguin dans ce tissu. Si donc cette dilatation vasculaire, condition première de

(1) G.-H. Roger, Les intoxications (*Traité de pathologie générale*, t. I, p. 669-1005).

(2) *Comptes rendus de l'Acad. des sc.*, 28 juillet 1890. — *Arch. de physiol.*, 5e série, II, p. 724, 1890; *Ibid.*, III, p. 146, 1891.

(3) P. L. Omeliansky, De l'influence des troubles circulatoires locaux sur la constitution morphologique du sang [*Arch. des sc. biol.*, St-Pétersbourg, III, p. 133-147, 1895] a cherché si la dilatation locale des vaisseaux qui suit la section des nerfs vaso-constricteurs a une influence sur la quantité des leucocytes dans la région donnée; et il a trouvé que le nombre des leucocytes n'augmente ni ne diminue; seul, le rapport entre les espèces de leucocytes change, la quantité des petits leucocytes mononucléaires (globules jeunes) diminuant localement, la quantité des grands mononucléaires (globules mûrs) augmentant localement.

toute suractivité organique, est empêchée, l'organisme luttera malaisément contre l'infection, quel que soit du reste le procédé dont il se serve pour cette lutte. » Morat et Doyon [1] ont vérifié le fait découvert par Charrin et Gley, en y ajoutant plusieurs points nouveaux. Inversement, Arloing [2] a vu que les produits solubles du staphylocoque pyogène augmentent l'excitabilité du système nerveux vaso-dilatateur; déjà Bouchard avait constaté que l'injection de tuberculine de Koch donne lieu à des phénomèmes de vaso-dilatation [3]; les urines de tuberculeux, d'après Charrin et Le Noir [4], ont aussi la même influence vaso-dilatatrice.

D'autres poisons microbiens n'agissent qu'à la longue sur les vaisseaux; ainsi la toxine diphtéritique détermine, plusieurs heures seulement après l'injection intra-veineuse, une baisse considérable de la pression artérielle: c'est ce qu'ont reconnu Enriquez et Hallion [5] et, d'autre part, Courmont et Doyon [6], puis J. Tissier et L. Guinard [7]; Courmont et Doyon expliquent ce fait en admettant que la toxine diphtéritique provoque la formation dans et par l'organisme de substances toxiques; il s'écoule par suite entre le moment de l'injection et le début des accidents un laps de temps nécessaire à l'élaboration du poison; c'est d'ailleurs l'explication que ces auteurs avaient déjà proposée pour rendre compte de l'action de la toxine tétanique. L. Guinard et J. Artaud [8] ont encore retrouvé cette baisse tardive de la pression en étudiant les effets physiologiques de la pneumobacilline (toxine du *Pneumobacillus liquefaciens bovis*), ceux des produits solubles du *Bacillus heminecrobiophylus* et enfin ceux de la malléine. — Le mécanisme de cette vaso-dilatation très marquée a été bien analysé pour la toxine diphtéritique [9]. Pässler et Romberg ont attribué le phénomène à la paralysie du centre vaso-constricteur bulbaire; Enriquez et Hallion ont admis aussi l'intervention de ce mécanisme. Mais Moulinier, sous la direction de son maître Pachon, s'est efforcé de montrer que la diminution observée de la tension artérielle ne dépend ni d'une vaso-dilatation passive par paralysie du système nerveux vaso-constricteur, ni d'une excitation des appareils vaso-dila-

(1) *Lyon médical*, 31 mai 1891.
(2) *Soc. des sc. méd. de Lyon*, mai 1891.
(3) Voy. *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 26 octobre 1891.
(4) *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 22 juillet 1895, p. 769.
(5) *Arch. de physiol.*, 5e série, VII, p. 515-522, 1895.
(6) *Arch. de physiol.*, 5e série, VII, p. 252-257, 1895. — Les congestions et les hémorragies signalées par Courmont et Doyon avaient d'ailleurs été déjà notées par Roux et Yersin dans leurs mémoires sur la toxine diphtéritique (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1888, 1889, 1890).
(7) *Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol.*, IX, p. 994, 1897.
(8) Quelques particularités relatives aux modes d'action et aux effets de certaines toxines microbiennes (*Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol.*, VII, p. 588, 1895).
(9) Beck et Slapa, *Wiener klin. Woch.*, 1895, n° 18. — H. Pässler et E. Romberg, *Centr. für Bakteriol.*, 19 déc. 1898, p. 918. — Enriquez et Hallion, *Arch. de physiol.*, 5e série, X, p. 395-408, 1898. — R. Moulinier, *Du mécanisme des troubles circulatoires dans l'intoxication diphtéritique expérimentale aiguë*. Thèse de Bordeaux, 1898. — Pässler et Romberg injectaient à leurs animaux des cultures fraîches du bacille. Les autres expérimentateurs ne se sont servis que de la toxine.

[*E. GLEY*.]

lateurs; elle serait liée à l'affaiblissement de la systole ventriculaire et à l'insuffisance de la réplétion cardiaque; celle-ci est due elle-même aux troubles de la circulation veineuse en rapport avec les troubles de la respiration; le sang veineux revient difficilement au cœur droit. Beck et Slapa, et d'ailleurs aussi Enriquez et Hallion, avaient également constaté la diminution de la puissance contractile du cœur. Dans de très bonnes expériences, faites au laboratoire de Gottlieb, F. Rolly [1] a donné des preuves directes de cette action cardiaque de la toxine (action sur le cœur isolé). On s'explique bien par suite l'importance des troubles cardiaques dans la diphtérie. D'autres expériences font voir que cette substance diminue l'excitabilité des fibres inhibitoires du pneumogastrique (Enriquez et Hallion, Moulinier); les nerfs accélérateurs cardiaques conservent au contraire leur excitabilité (Enriquez et Hallion).

Quant au mode d'action des autres toxines mentionnées plus haut, il n'a pas encore été étudié d'une façon détaillée. Mais, que le phénomène soit dû à une paralysie des appareils vaso-constricteurs ou à une excitation des vaso-dilatateurs, et de tout ou partie de ces appareils, toujours est-il que son étude présente un très grand intérêt pour le pathologiste qui sait la fréquence et la gravité des congestions et des hémorragies dans les maladies infectieuses.

Il est curieux, au contraire, de noter que les réactions vaso-constrictives qui se produisent sous l'influence des produits microbiens sont peu importantes, du moins d'après nos connaissances à l'heure présente. Sans doute les produits pyocyaniques provoquent bien au début de leur action une certaine élévation de la pression artérielle [2]; et il en est de même du *Bacillus heminecrobiophylus* et de la malléine (Guinard et Artaud, *loc. cit.*). Mais c'est là une action passagère et qui pourrait d'ailleurs dépendre, en partie au moins, de modifications cardiaques simultanées. L'augmentation de la pression sanguine, causée par les produits solubles du staphylocoque pyogène, paraît pourtant plus importante [3].

En ce qui concerne la seconde classe des produits microbiens dont on vient d'indiquer les effets, c'est-à-dire ceux qui devraient en réalité leur influence à une substance toxique dont ils provoqueraient seulement la formation par l'organisme, il s'agirait par conséquent ici d'actions dépendant de cette substance, et non pas du poison microbien lui-même.

Il y aurait donc lieu, si la conception de Courmont et Doyon se vérifiait, de créer, au point de vue pathogénique, une troisième classe de substances à effet vaso-moteur : la première classe comprenant les substances qui résultent des mutations même de matières dont l'organisme est incessamment le siège, à l'état normal ou à l'état pathologique; la deuxième

(1) *Arch. für exper. Pathol. und Pharmak.*, XLII, 1899.

(2) A. Charrin et E. Gley, Mode d'action des substances produites par les microbes sur l'appareil circulatoire (*Comptes rendus de l'Acad. des sc.*, CXVI, p. 1475, 19 juin 1893).

(3) A. Rodet et J. Courmont, Étude expérimentale des substances solubles toxiques élaborées par le staphylocoque pyogène (*Revue de méd.*, XIII, p. 81, 1893).

les poisons accidentellement introduits dans l'économie ; et cette troisième enfin, participant à la fois de la nature des deux premières et sorte de trait d'union entre elles, formée de substances qui se produisent dans l'organisme, et aux dépens sans doute de matières constitutives de ses tissus, sous l'influence de poisons venus du dehors [1].

4° Résumé.

Telles sont donc les trois grandes causes de stimulation des appareils vaso-moteurs : les excitations sensitives, y compris les excitations d'origine cérébrale ; les variations quantitatives des gaz du sang ; les variations de composition du sang, soit que des substances toxiques formées dans l'organisme, soit que des poisons étrangers modifient plus ou moins cette composition.

En caractérisant par leur effet principal sur la circulation, c'est-à-dire par les variations de la pression intra-artérielle, l'action de ces diverses causes, on peut dresser le tableau récapitulatif ci-dessous. Dans ce tableau, il a été nécessaire de donner place aux influences cardiaques, mais celles-ci ne s'y trouvent que pour mémoire, puisqu'il ne doit être ici question que des phénomènes vasculaires.

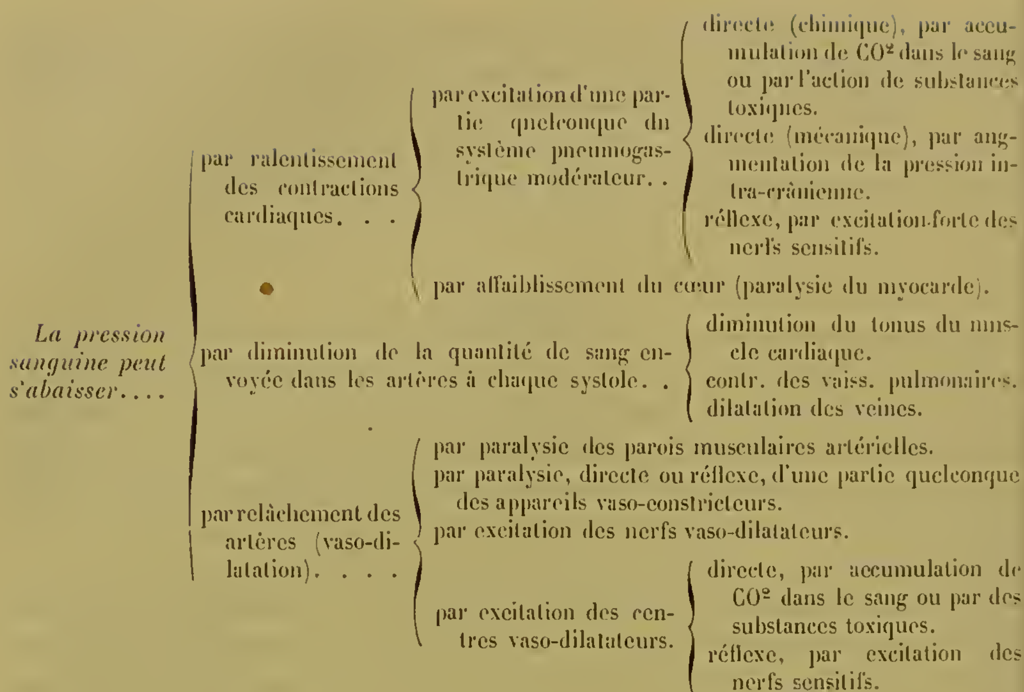
CAUSES DES MODIFICATIONS DE LA CIRCULATION ARTÉRIELLE

La pression sanguine peut s'élever. . . .

- par accélération des contractions cardiaques. . . . .
  - par paralysie des nerfs ou des centres modérateurs.
  - par excitation d'une partie du système sympathique accélérateur
    - directe (chimique), par action toxique.
    - directe (mécanique), par diminution brusque et considérable de la pression artérielle.
- par augmentation de la quantité de sang envoyée dans les artères à chaque systole (renforcement du tonus du cœur).
- par resserrement des artères (vaso-constriction). . .
  - par excitation directe des parois musculaires artérielles
  - par excitation des nerfs vaso-constricteurs.
  - par excitation des centres vaso-constricteurs. .
    - directe, par accumulation de CO^2 dans le sang ou par des substances toxiques.
    - réflexe, par l'excitation de nerfs sensitifs du système rachidien ou du système sympathique.

(1) Ce processus est d'ailleurs déjà physiologiquement connu, si son mécanisme n'est point déterminé. L'action de la propeptone sur le sang ne se ramène-t-elle pas en effet à un processus de ce genre ? On sait que la propeptone ne rend pas par elle-même le sang incoagulable, mais que, comme G. Fano l'a pensé et indirectement montré (*Archiv f. Physiol.*, 1881) et comme Contejean (*Arch. de physiol.*, 1895, p. 245 ; *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 16 novembre 1895), Gley et Pachon (*Arch. de physiol.*, 1895, p. 711 et 1896, p. 715 ; *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 23 novembre 1895) et Delezenne (*Arch. de phys.*, 1896, p. 655) l'ont directement prouvé, elle agit en provoquant la formation dans le foie et les intestins (Contejean) ou dans le foie seulement (Gley et Pachon) d'une substance anticoagulante.

[*E. GLEY.*]



5° Conditions qui déterminent le sens des réactions vaso-motrices.

Une question importante se pose maintenant. Beaucoup de ces causes de stimulation des appareils vaso-moteurs, sinon toutes, agissent simultanément sur les appareils vaso-constricteurs comme sur les vaso-dilatateurs. Il serait très intéressant de savoir, surtout au point de vue du mécanisme des troubles vasculaires et de leur production dans un sens déterminé, dans quelles conditions les nerfs ou les centres vaso-constricteurs sont excités plutôt que leurs antagonistes ou inversement. C'est donc le problème de la spécificité des réactions qui se retrouve ici, comme on le trouve au fond de toutes les questions relatives aux propriétés et au mode d'action des nerfs.

Spécificité des excitants. — Considérons d'abord le problème sous sa forme la plus simple. Existe-t-il, à part les odeurs et les saveurs (on sait que le son et la lumière, colorée ou non, peuvent être des excitants pour d'autres éléments anatomiques que ceux de l'oreille interne ou de la rétine), des excitants spécifiques? Depuis J. Müller, les physiologistes ont toujours été portés à répondre qu'il n'y a que des réactions spécifiques: c'est la constitution propre de l'élément nerveux qui détermine le sens de sa réaction; c'est du moins à cette signification essentielle que la théorie de l'énergie spécifique des nerfs peut être ramenée.

En va-t-il ainsi pour les appareils vaso-moteurs? Il est clair d'abord que, parmi les substances toxiques qui agissent sur ces appareils, il en est qui n'agissent que sur les centres vaso-constricteurs bulbo-médullaires, et

d'autres que sur les centres vaso-dilatateurs; il en existe aussi qui excitent les terminaisons nerveuses ou les cellules ganglionnaires et d'autres qui paralysent ces mêmes éléments. Les traités récents de pharmacodynamie fournissent en général sur ce sujet des renseignements suffisants. On a vu plus haut qu'il y a même des produits microbiens (expériences de Charrin et Gley, d'Arloing, etc.) dont l'action vaso-motrice est très spéciale.

En second lieu, il est des phénomènes vaso-moteurs qui dépendent de modes particuliers de l'excitation mécanique ou électrique. Ainsi Kleen (1) a montré que le pétrissage des muscles de la patte, chez le lapin, détermine une chute de la pression sanguine. Brunton et Tunnicliffe (2) ont vérifié ce fait, ainsi que R. Hunt (3); ce dernier l'a observé aussi chez le chat. Il en est de même, d'après Belfield (4), des excitations mécaniques de la muqueuse rectale ou vaginale chez les chiens curarisés; l'effet produit consisterait toujours en une diminution de la pression aortique; cette vaso-dilatation, comme celle qui résulte de l'excitation du nerf dépresseur, ne se développe pas, si l'on coupe les nerfs splanchniques. D'autre part, après des excitations répétées du nerf sciatique, il arrive un moment où une chute de pression se produit au lieu de l'élévation habituelle (5). Et on va voir un peu plus loin que des variations dans l'intensité des courants employés donnent quelque chose de spécifique à ces excitations d'intensité très différente.

Spécificité des réactions. — Un autre cas simple est celui où, quelle que soit l'excitation, un nerf vaso-moteur répond toujours de la même façon. C'est ce qui arrive quand on excite le bout périphérique de la corde du tympan, ou d'un nerf érecteur, ou d'un nerf splanchnique. Mais les cordons nerveux dont il s'agit ou bien ne contiennent qu'une seule sorte de fibres, ou bien contiennent des fibres d'une espèce en nombre absolument prépondérant. Les difficultés commencent quand on veut se rendre compte de ce qui doit se passer, lorsque sont excités simultanément les appareils vaso-moteurs des deux sortes. Et c'est là d'ailleurs, à l'état normal, le cas le plus fréquent. Par suite, la question est de savoir non pas s'il y a des nerfs vaso-moteurs à fonction parfaitement différenciée, — cela n'est pas douteux, — mais s'il y a des réactions nerveuses centrales spécifiques. On en connaît au moins un exemple. Quel que soit l'excitant, et quelle que soit son intensité, le nerf dépresseur en effet répond toujours aux stimulations par un abaissement de la pression sanguine; c'est là une réaction spécifique d'un centre vaso-moteur sous l'influence de l'excitation d'un nerf sensitif. On sait que cette excitation du bout central

(1) *Skandin. Archiv für Physiol.*, I, p. 247, 1889.
(2) *Journal of physiol.*, XVII, p. 575, 1894.
(3) *Journal of physiol.*, XVIII, p. 381, 1895.
(4) *Archiv f. Physiol.*, 1882, p. 298.
(5) Latschenberger et Deahna, *Arch. für die ges. Physiol.*, XII, p. 157, 1876.

du nerf dépresseur est sans effet après la section des splanchniques (Ludwig et Cyon). D'après Knoll [1] l'excitation du glosso-pharyngien, en règle générale, mais non cependant toujours, donnerait lieu à un abaissement de pression. Il en est de même de l'excitation des nerfs sensitifs des muscles.

Excitation simultanée des deux sortes d'appareils vaso-moteurs. — Ces exceptions étant faites, les réactions vaso-motrices peuvent être très variables. C'est que tous les appareils vaso-moteurs, sous l'influence des causes d'excitation, paraissent entrer indistinctement en activité. Force est alors de se demander quelles sont les conditions qui déterminent le sens de la réaction vaso-motrice; puisqu'il y a simultanéité d'excitation, il doit exister des raisons pour lesquelles telle réaction est, suivant les cas, prédominante au point de masquer, pour un temps, sinon complètement, le phénomène inverse.

L'étude des effets consécutifs à l'excitation simultanée d'un nerf vaso-constricteur et d'un nerf vaso-dilatateur a fourni sur ce point quelques données précises. Les recherches de Max von Frey [2] sur ce sujet sont d'une exactitude remarquable; elles ont été faites sur les nerfs de la glande sous-maxillaire, corde du tympan et sympathique cervical. Si les deux nerfs sont excités en même temps par un courant d'égale intensité, l'effet produit est la vaso-constriction; mais l'action consécutive consiste en un relâchement marqué des vaisseaux de la glande, c'est-à-dire en la réaction des nerfs dilatateurs. Si l'excitation du nerf constricteur est de faible intensité, une excitation plus forte de la corde du tympan empêchera son effet. Il est intéressant de rapprocher ces résultats de ceux qu'on a obtenus par l'excitation simultanée du pneumogastrique et des accélérateurs cardiaques [3] : dans ce cas, l'effet inhibitoire l'emporte durant l'excitation; mais, quand celle-ci a cessé, l'accélération du cœur, phénomène consécutif, se montre. Or, il est établi que, alors que l'arrêt du cœur déterminé par l'excitation du pneumogastrique dure très peu de temps après la cessation de l'excitation, au contraire l'effet consécutif de l'excitation des accélérateurs a une durée beaucoup plus longue. Pour les nerfs vaso-moteurs de la glande sous-maxillaire, c'est l'inverse qu'on a observé; von Frey a constaté une différence essentielle entre l'action consécutive de la corde du tympan et celle des nerfs vaso-constricteurs, consistant en une durée beaucoup plus longue de la première. On retrouve ici cette opposition, déjà signalée (voy. p. 141), entre les nerfs du cœur et ceux des vaisseaux, au point de vue de leurs propriétés générales. On doit

(1) *Sitzungsb. der k. Akad. der Wissensch.*, math.-naturw. Cl., XCII, Abth. 3. p. 448, 1885.
(2) *Arbeiten aus der physiol. Anstalt zu Leipzig*, 1876, p. 89-107.
(3) On trouve un bon exposé général de cette question dans une très intéressante étude de S. J. Meltzer, On the self-regulation of the beat of the heart (*New-York med. Journal*, 13 mai 1893). Pour les détails bibliographiques, consulter Tigerstedt, *Lehrbuch der Physiol. des Kreislaufes*, p. 270.

donc s'attendre, dans les cas d'excitation simultanée des deux sortes de nerfs cardiaques, à ce que, pendant l'excitation, l'effet du nerf d'arrêt soit prédominant; mais, après l'excitation, l'effet du nerf tonique apparaît et se prolonge. S'agit-il de nerfs vaso-moteurs, c'est l'effet du nerf constricteur qui l'emportera d'abord; puis, l'excitation finie, l'effet du nerf antitonique se manifestera, la durée de son action consécutive étant beaucoup plus longue. N'est-ce pas ce que l'on observe, par exemple, dans une action déjà pathologique, dans l'action locale du froid, sous l'influence duquel on peut voir une vaso-dilatation marquée suivre l'effet primitif vaso-constricteur? Telle est la notion qui ressort des expériences de von Frey; son importance est évidente, en raison même de la généralité du fait du mélange, dans beaucoup de cordons nerveux, des deux espèces de nerfs vaso-moteurs.

Mais les choses sont plus compliquées quand il s'agit des centres nerveux. Les réactions vaso-motrices, soit directes, soit réflexes, dépendant de ces centres, se sont montrées tellement variables, en général, qu'il n'est pas possible de conclure du phénomène observé dans un département artériel à ce qui se passe dans un autre territoire, même voisin; mais, dans chaque cas, si l'on veut connaître l'état de la pression en des points divers, il faut interroger la seule expérience. Ainsi les excitations sensitives donnent lieu à des réactions de sens inverse dans des réseaux artériels voisins. Il en est de même pour les excitations dues aux modifications quantitatives des gaz du sang. Celles-ci non plus n'ont rien de spécifique. Les nombreuses expériences faites sur des animaux soumis à l'asphyxie fournissent sur ce point des documents circonstanciés. Or, le sang noir est un excitant indistinctement pour tous les centres nerveux; les centres vaso-dilatateurs et les constricteurs vont donc se trouver simultanément excités. Quelle sera la réaction prédominante et, s'il y en a une telle, sa prééminence s'observera-t-elle dans tous les vaisseaux? On a vu plus haut (p. 158) que Dastre et Morat étaient arrivés à donner de l'ensemble des réactions provoquées par l'asphyxie cette formule très simple, à savoir que les vaisseaux de la superficie se dilatent et que les vaisseaux profonds se resserrent. Par conséquent, sous l'influence de cet excitant, les centres vaso-moteurs se diviseraient en deux groupes distincts : d'un côté, les centres constricteurs pour tous les vaisseaux périphériques entreraient seuls en action, et de l'autre côté et simultanément réagiraient seuls les centres dilatateurs pour les vaisseaux viscéraux. Mécanisme préétabli si admirable qu'il appelait une explication téléologique! « Il remplit un rôle de prévoyance pour parer aux effets pernicieux de l'asphyxie;... le sang, chassé de l'intestin par la contraction des artères, tend à s'étaler près de l'air vivifiant dans les vaisseaux dilatés de la peau. » (¹) Il est à croire que Dastre et Morat n'ont pas attaché à cette hypothèse plus d'importance qu'il ne convenait. On peut faire remarquer d'ailleurs combien elle

(¹) A. Dastre, *Exposé des titres et travaux scientifiques*, Paris, G. Masson, 1894, p. 58.

serait contredite par l'observation des autres circonstances où se constate ce même antagonisme entre la circulation viscérale et la circulation superficielle, par exemple sous l'influence de l'injection intra-veineuse de nicotine, de strychnine, d'ergotine ou de carbonate de soude, comme l'ont vu Wertheimer et ses élèves, Colas, Delezenne [1]. Mais c'est *la loi* même *du balancement* qui, à l'heure présente, est très contestée. Tigerstedt remarque que cet antagonisme entre la circulation viscérale et, d'autre part, la circulation musculo-cutanée, qui se produirait immuablement sous l'influence de l'asphyxie, comme sous celle de l'excitation des nerfs sensibles ou du nerf dépresseur, n'est pas absolu; il peut arriver que, dans le cas de réflexes vaso-constricteurs, la pression sanguine s'élève aussi dans les vaisseaux cutanés et musculaires; tout ce qu'on peut dire, c'est que les excitations des nerfs sensibles ne paraissent jamais déterminer le resserrement ou la dilatation de tous les réseaux artériels de la grande circulation [2]. Il s'ensuit que le sens de la réaction vasculaire dans un territoire donné n'est pas nécessairement indiqué par la réaction qu'on observe dans un territoire voisin et, par exemple, que l'on ne peut être sûr que les vaisseaux de la rate ou de tous les intestins se contractent, parce qu'on voit se contracter ceux d'un rein ou d'une portion quelconque de l'intestin. L'expérience seule doit être interrogée et seule peut nous renseigner sur le sens de la réaction vasculaire dans des territoires même très voisins. François-Franck a entrepris méthodiquement ce travail de détermination précise, et il en a déjà obtenu des résultats intéressants. Alors que sur un animal (chien), sur lequel on étudie comparativement, dans une série de tissus et d'organes superficiels et profonds, muqueuse nasale, extrémités digitales des deux membres postérieurs (tégument cutané), muscles cruraux droit et gauche et rein gauche, les effets de l'excitation du bout central d'un nerf sensible, le crural, il voit se dilater les deux extrémités postérieures un peu avant les muscles et en même temps se contracter les vaisseaux du rein et ceux de la fosse nasale, pendant qu'au même moment la pression aortique s'élève, ainsi que la pression dans le bout périphérique de l'artère fémorale, — sur un autre animal, curarisé comme le premier et soumis aux mêmes conditions de température, il constate que tous les vaisseaux explorés se resserrent : branches hépatiques de la veine porte, vaisseaux du rein et de la rate (c'est-à-dire vaisseaux profonds), vaisseaux de la patte et de l'oreille (c'est-à-dire vaisseaux superficiels), à l'exception de ceux de l'oreille gauche, dont les vaso-moteurs sympathiques cervicaux avaient été préalablement sectionnés [3]. D'une façon générale, par le

(1) E. Wertheimer et Et. Colas, Contribution à l'étude de l'action de la nicotine sur la circulation (*Arch. de physiol.*, 5e série, III, p. 340-356, 1891). — Wertheimer, Sur quelques faits relatifs au balancement entre la circulation superficielle et la circulation viscérale (*Ibid.*, p. 547-560). — C. Delezenne, Action vaso-dilatatrice de la strychnine (*Ibid.*, VI, p. 899, 1894).

(2) Tigerstedt, *Lehrbuch der Physiol. des Kreislaufes*, Leipzig, 1893, p. 529.

(3) François-Franck, Étude des vaso-dilatations passives (*Arch. de physiol.*, 5e série, V, p. 729, 1893).

procédé des explorations volumétriques multiples, portant sur plusieurs territoires aortiques superficiels et sur plusieurs réseaux profonds, il a observé non seulement que l'opposition admise entre la circulation superficielle et profonde n'est point la règle, mais encore que, dans le même département, les vaisseaux des diverses régions ne réagissent pas tous de la même façon. C'est ainsi, par exemple, que, dirigeant spécialement ses investigations du côté des vaisseaux intestinaux, il a pu, avec son élève Hallion ([1]), voir l'excitation des nerfs de sensibilité générale provoquer simultanément la vaso-constriction de l'intestin grêle et la vaso-dilatation du côlon, en même temps que le resserrement des vaisseaux de la rate et du rein. De son côté, Wertheimer ([2]) a observé, sous l'influence de l'application de glace ou des affusions froides sur la peau, le resserrement des vaisseaux du rein, contrairement à l'opinion classique que, par l'action du froid, le sang abandonne les vaisseaux périphériques pour se réfugier dans les organes profonds; le rein ne se congestionne dans ce cas que lorsque l'on a coupé les nerfs qui passent par le hile, c'est-à-dire supprimé d'avance toute réaction vaso-motrice. — On n'est donc pas autorisé à conclure d'un réseau cutané ou profond observé à la totalité des réseaux vasculaires périphériques ou profonds; on ne peut conclure, de ce qui se passe dans une extrémité digitale, à ce qui passe dans l'oreille ou dans la muqueuse nasale, ni des réactions des vaisseaux du rein à celle des vaisseaux du foie ou de l'intestin; il importe, au contraire, de ne pas généraliser, sans examen comparatif suffisamment étendu, le résultat constaté dans une région circonscrite; on n'est pas davantage autorisé à opposer toujours les réactions des vaisseaux cutanés à celles des vaisseaux profonds ([3]).

([1]) FRANÇOIS-FRANCK et HALLION, Effet de l'excitation directe réflexe et centrale des nerfs vaso-moteurs mésentériques étudiés avec un nouvel appareil volumétrique (*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, séance du 8 février 1896, p. 147); voy. deux mémoires détaillés dans *Arch de physiol.*, 5e série, VII, p. 478 et 493, 1896.

([2]) *Arch. de physiol.*, 5e série, V, p. 297-311, 1893, et surtout VI, p. 308-321, 1894. — Cohnheim et Roy (*Virchow's Archiv*, XCII, p. 424, 1883) avaient déjà constaté que les excitations des nerfs sensibles, l'asphyxie, la strychnine amènent une diminution de volume du rein, par resserrement de ses petits vaisseaux.

([3]) « On a formulé trop hâtivement une *loi de balancement* entre les réactions vasculaires superficielles et profondes; on a généralisé, sans éléments suffisants, les résultats de quelques expériences qui ont montré (ce qui est exact, mais bien loin d'être la règle) qu'une excitation sensitive générale provoque la vaso-constriction profonde et la vaso-dilatation superficielle. Le contraire est également vrai et la formule inverse pourrait tout aussi logiquement être énoncée.

« Nous avons cherché à vérifier cette autre formule de la « loi du balancement » entre la circulation superficielle et profonde, en vertu de laquelle, tandis que les excitations sensitives générales provoquent le resserrement des vaisseaux profonds et la dilatation des vaisseaux superficiels, l'*excitation des nerfs dépresseurs produit une répartition inverse des réactions vaso-motrices* : celle-ci ferait dilater les vaisseaux profonds, abdominaux, et resserrer les vaisseaux tégumentaires. Nos explorations, exécutées au moyen d'appareils volumétriques rénaux, spléniques, digitaux, auriculaires, etc., en même temps que les vaisseaux mésentériques étaient observés par le procédé de Zuntz modifié, ne nous ont rien montré de semblable : le rein subissait une diminution de volume qui doit être attribuée à la dépression artérielle; les vaisseaux mésentériques se dilataient en effet, mais à un degré trop peu important pour qu'on pût faire dépendre la chute de la pression de cette modification; mais ce qui apparaissait

[*E. GLEY.*]

Intensité des excitations. — Malgré cette variabilité des réactions vaso-motrices, on peut saisir des conditions suivant lesquelles la réaction se fait plus facilement dans un sens que dans l'autre. Ainsi il est certain que l'excitabilité des nerfs vaso-moteurs ne laisse pas d'être en rapport avec l'intensité de l'excitation. D'une manière générale, on peut dire que les nerfs vaso-dilatateurs sont plus sensibles aux excitations faibles que les vaso-constricteurs; c'est là un fait classique en quelque sorte, depuis les recherches de Ostroumoff (1) qui ont montré que par des excitations espacées (un ou deux chocs d'induction par seconde) on met en jeu les vaso-dilatateurs d'un tronc nerveux complexe, sans exciter les constricteurs; les expériences de Bowditch et Warren (2), plus détaillées, ne sont pas moins démonstratives sur ce point; et celles de Rose Bradford et Dean (3) ont donné de semblables résultats. Il y a même dans ce fait un moyen commode de séparer expérimentalement les deux sortes de nerfs vaso-moteurs.

En ce qui concerne l'excitabilité des appareils centraux, la même différence se retrouve. L'excitation forte d'un nerf sensitif donne lieu à une augmentation de la pression sanguine, et l'excitation faible à un abaissement (4).

Il n'est cependant pas permis de prétendre que les excitations fortes mettent d'une manière spécifique en action les nerfs ou les centres vaso-constricteurs et les faibles, les nerfs ou les centres vaso-dilatateurs: car justement il y a des cas où, l'intensité de l'excitant ne changeant pas, la réaction change de sens, parce que l'excitabilité des appareils nerveux ou des organes périphériques s'est modifiée.

État des organes périphériques. — Une autre condition a été mise en lumière par l'étude des cas où, un effet vaso-constricteur, par exemple, étant produit, on excite, pendant la durée même de cet effet, un nerf vaso-dilatateur de la région. Les expériences de von Anrep et N. Cybulski (5) montrent que, si l'on provoque par une excitation de l'hypoglosse le resserrement des vaisseaux de la langue, une excitation intercurrente du nerf lingual supprime cet effet, de telle sorte que la vaso-dilatation succède à la constriction qui venait de se produire: inversement, si l'on excite l'hypoglosse, pendant que se relâchent les vaisseaux sous l'influence de l'excitation du lingual, le phénomène vaso-

avec une grande évidence et présentait une valeur considérable, c'était la vaso-dilatation tégumentaire, c'est-à-dire la réaction précisément inverse de celle qu'énonçait la formule. Sur ce point encore, la loi s'est montrée en défaut. » (François-Franck, *Titres et travaux scientifiques*, Paris, O. Doin, 1894, p. 85.)

(1) *Arch. für die ges. Physiol.*, XII, p. 219, 1876.

(2) *Journal of physiol.*, VII, p. 452-448, 1886.

(3) *Journal of physiol.*, X, p. 590, 1889.

(4) Knoll, *Sitzungsb. der k. Akad. der Wissensch.*, math.-naturw. Cl., 1885, p. 451.

(5) Zur Physiologie der Gefässerweiternden und Gefässverengernden Nerven (*St-Petersb. med. Wochensch.*, 1884, n° 20); voy. une analyse de ce travail dans *Archives slaves de biologie*, I, p. 255, 1886.

constricteur se manifeste immédiatement. De ces faits les auteurs ont conclu que, pour qu'une dilatation appréciable des vaisseaux puisse avoir lieu, il faut qu'il existe un certain degré de constriction vasculaire, et *vice versa*.

Que signifie cette condition qui serait nécessaire pour la mise en activité de l'une ou l'autre sorte de nerfs vaso-moteurs? Rien, sinon que le sens de la réaction vaso-motrice dépend beaucoup de l'état actuel des vaisseaux auxquels se distribue le nerf excité. C'est la conclusion qu'on pouvait déjà tirer des expériences de Lépine(1) et de celles de Bernstein(2) sur l'élévation ou l'abaissement de température de la patte à la suite de l'excitation du nerf sciatique; dans ces expériences, l'effet obtenu diffère suivant la condition initiale des vaisseaux de la patte; si les vaisseaux sont contractés (condition réalisée par l'action de l'eau froide), ce sont les nerfs vaso-dilatateurs, contenus dans le tronc du sciatique, qui, se trouvant alors dans la condition la plus favorable pour manifester leur action, entreront en jeu par l'irritation du sciatique; si les vaisseaux sont préalablement dilatés, la même excitation provoquera l'action des vaso-constricteurs. Ainsi les conditions actuelles des organes périphériques auxquels se rendent les nerfs ont une réelle influence sur l'action de ces nerfs. — Cette notion tend d'ailleurs à se généraliser; on a constaté que, si le cœur est déjà accéléré, l'excitation des filets sympathiques accélérateurs est sans effet(3); Gley(4) a montré que, si le cœur est très ralenti, c'est l'excitation du nerf pneumogastrique qui reste inefficace(5); d'autre part, le même expérimentateur a vu que les nerfs sécréteurs ne se comportent pas autrement et, par exemple, que l'excitation de la corde du tympan n'augmente pas la sécrétion salivaire, provoquée par une injection préalable de pilocarpine, et que l'excitation du bout supérieur du vago-sympathique sectionné l'arrête complètement(6); Contejean(7) a été amené à conclure, de ses expériences, que chacun des deux nerfs sympathique et pneumogastrique, à des degrés d'intensité respectifs, agit différemment sur les mouvements de l'estomac, suivant que cet organe est à l'état de repos ou en mouvement, c'est-à-dire suivant la condition présente de l'organe;

(1) De l'influence qu'exercent les excitations du bout périphérique du nerf sciatique sur la température du membre correspondant (*Mémoires de la Soc. de biol.*, 4 mars 1876).

(2) *Archiv f. die ges. Physiol.*, XV, p. 575, 1877.

(3) Marey, *La circulation du sang à l'état physiologique et dans les maladies*, Paris, 1881, p. 64. — François-Franck, article *Sympathique*, p. 55 (*Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*).

(4) Expériences relatives à la suspension de l'action modératrice du nerf pneumogastrique sur le cœur (*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1er août 1885, p. 547).

(5) Horwath (*Archiv f. die ges. Physiol.*, XII, p. 278, 1876) et François-Franck (Note sur quelques résultats d'expérience de réfrigération artificielle médiate, progressive [*Comptes rend. de la Soc. de biol.*, 17 février 1885, p. 108]) avaient déjà signalé ce fait, l'attribuant à une diminution considérable de l'excitabilité du pneumogastrique.

(6) E. Gley, Innervation de la glande sous-maxillaire. Sur la suspension d'actions nerveuses excito-sécrétoires (*Arch. de physiol.*, 5e série, I, p. 151-165, 1889).

(7) Contribution à l'étude de la physiologie de l'estomac (*Thèse de doctorat ès sciences*, Paris, 1892, p. 71)

[*E. GLEY.*]

Doyon[1] a observé l'inversion de l'action du pneumogastrique sur l'estomac, quand cet organe est contracté sous l'influence d'une injection préalable de pilocarpine. On pourrait encore citer d'autres faits analogues. Ceux-ci suffisent pour établir l'importance de la condition dont il s'agit sur le sens de l'action nerveuse.

État des appareils nerveux. — Mais, si l'état de l'organe périphérique, au moment où une excitation nerveuse vient surprendre cet organe, est à considérer ainsi, les mêmes remarques ne s'appliquent-elles pas aux appareils nerveux eux-mêmes? Le sens de la réaction nerveuse n'est-il pas lié, au moins en partie, aux conditions d'excitabilité de ces appareils? Or, ceux-ci sont complexes. Les nerfs ne sont que des conducteurs dont l'influence, à ce point de vue, ne peut être considérable. On conçoit, au contraire, que l'excitabilité des cellules nerveuses périphériques ou centrales puisse varier suivant un grand nombre de conditions. Ces variations peuvent être évidemment fort importantes. « Nous concevons très bien, dit François-Franck, que, suivant le sens dans lequel les organes nerveux centraux sont impressionnés, ils peuvent réagir par une incitation positive, ou subir une influence dépressive.... Ces considérations permettraient de comprendre les effets si variés, souvent de sens inverse, qu'on obtient en appliquant des excitations en apparence identiques aux mêmes nerfs, mais dans des conditions de réceptivité différente des organes cellulaires, soit centraux, soit périphériques; il suffit, en effet, de répéter les mêmes essais sur un animal à jeun ou en digestion, échauffé ou refroidi, soumis à telle ou telle influence toxique (curare, anesthésique, etc.), pour voir varier le sens de la réaction. Par suite, nous ne nous trouvons pas suffisamment autorisé à admettre l'existence indépendante de cordons et de centres nerveux affectés, les uns aux réactions positives, les autres aux réactions inhibitoires, et nous avons de la tendance à considérer la variabilité des réactions comme beaucoup plutôt liée à une impressionnabilité variable des mêmes centres et des mêmes nerfs qu'à une différenciation des éléments soit producteurs, soit conducteurs[2]. » On pourrait aisément discuter la question de savoir s'il n'existe pas dans la moelle et dans le bulbe des amas cellulaires fonctionnellement spécialisés et si, par conséquent, la conclusion à laquelle a été entraîné François-Franck n'est pas manifestement exagérée, mais ce n'est point ici la place de cette discussion; pour autant cependant que la question concerne le sujet dont nous nous occupons, je renverrai simplement à ce qui a été dit p. 145 sur les centres vaso-moteurs.

Quoi qu'il en soit ailleurs, il est certain que les conditions d'excitabilité des centres nerveux contribuent beaucoup à déterminer le sens de la réaction de ces centres. On retrouve ici des faits qui ont leur

(1) Sur l'inhibition du tonus et des mouvements de l'estomac chez le chien (*Arch. de phys.*, 5e série, VII, p. 374-384, 1895).
(2) François-Franck, article *Sympathique*, p. 4 (*Dict. encyclop. des sc. méd.*).

expression en une loi semblable à celle que l'on a déterminée plus haut au sujet de la relation établie entre le sens de l'action nerveuse et l'état de repos ou de fonctionnement de l'organe auquel s'adresse l'excitation ; il est permis de dire, en effet, que les excitants des cellules ganglionnaires peuvent produire des réactions inverses, suivant que ces cellules sont en état de repos ou d'activité. C'est la loi que E. de Cyon (¹) formula à peu près en ces termes, à la suite de ses observations sur les résultats opposés des excitations réflexes du cœur et des centres nerveux vasculaires, suivant que les cellules ganglionnaires auxquelles aboutissent ces excitations sont en repos ou sont prises en plein fonctionnement; si le centre est au repos, l'excitation sensitive le met en activité; que s'il est déjà excité, la nouvelle excitation diminue ou suspend son activité. Latschenberger et Deahna (²) vérifièrent l'exactitude de ces observations. Plus tard Heidenhain et Bubnoff (³) étendirent la loi aux cellules de l'écorce cérébrale à propos des réactions motrices que provoquent les excitations corticales. Et aujourd'hui on ferait aisément entrer un grand nombre de faits dans cette loi générale.

Celle-ci est également applicable à beaucoup des variations de l'excitabilité des centres qui se produisent sous l'influence des substances toxiques. Quelques-unes de ces variations ont été exactement déterminées par des expériences de R. Hunt (⁴). On savait déjà par les recherches de E. de Cyon (⁵), puis de Heidenhain et Grützner (⁶) que, sous l'influence du chloral, l'excitation du bout central d'un nerf sensible provoque, au lieu d'une élévation, une chute de la pression sanguine. Hunt a vérifié cette action favorisante du chloral sur les réflexes vaso-dilatateurs et a montré qu'il en est de même avec d'autres anesthésiques, l'éther, le chloroforme; au contraire, chez les animaux curarisés, ce sont les réflexes vaso-constricteurs qui sont facilités. Hunt remarque avec raison qu'il est difficile d'expliquer ces faits, si l'on n'admet une action, de la part de ces substances, sur les centres, les anesthésiques paralysant, selon toute vraisemblance, les centres vaso-constricteurs et le curare, les dilatateurs. Beaucoup d'autres substances doivent déterminer des phénomènes du même genre.

Mais ce qu'il importerait le plus de connaître, ce sont les variations de l'excitabilité des centres nerveux vaso-moteurs à l'état physiologique, suivant l'effet des multiples causes qui exercent sur eux une plus ou moins grande influence.

(¹) *Bull. de l'Acad. impér. des sciences de Saint-Pétersbourg*, 22 déc. 1870 (travail reproduit par l'auteur dans ses *Gesammelte physiol. Arbeiten*, Berlin, 1888, p. 96); *Arch. für die ges. Physiol.*, LXX, p. 256, 1898.

(²) *Arch. für die ges. Physiol.*, XII, p. 157, 1876.

(³) *Arch. für die ges. Physiol.*, XXVI, p. 157, 1881.

(⁴) *Journal of physiol.*, XVIII, p. 381, 1895.

(⁵) *Bull. de l'Acad. impér. des sciences de Saint-Pétersbourg*, VII, p. 762, 1870; *Arch. für die ges. Physiol.*, VIII, p. 354, 1874.

(⁶) *Arch. für die ges. Physiol.*, XVI, p. 47, 1877.

Résumé. — Ainsi, trois grandes conditions ont été indiquées qui font varier le sens des phénomènes vaso-moteurs : les différences d'intensité de l'excitation ; l'état des organes périphériques ; les variations d'excitabilité des appareils nerveux. La nature de la réaction vaso-motrice n'est pas préétablie *ne varietur* ; si la réaction n'est pas constamment la même, toutes choses étant égales du côté de l'excitant, c'est qu'interviennent, dans presque tous les cas, des conditions qui modifient le sens du phénomène.

6° Conséquences des réactions vaso-motrices.

Les principaux faits relatifs à l'activité des appareils vaso-moteurs étant connus, il s'agit de savoir quelles sont les conséquences de cette activité, d'abord au point de vue de la fonction circulatoire.

Localisation du phénomène vaso-moteur. — Que se passe-t-il donc lors d'une réaction vaso-motrice directe ou réflexe? Le cas le plus simple est celui où le phénomène vasculaire est localisé dans le réseau artériel correspondant au nerf excité. C'est ce qui arrive, par exemple, dans les expériences bien connues de Marey [1], de Vulpian [2], sur l'effet des légères excitations mécaniques (légère pression exercée à l'aide d'une pointe mousse) sur les vaisseaux cutanés; la vaso-constriction qui résulte de ces excitations reste exactement localisée, et la vaso-dilatation consécutive n'est pas moins limitée [3]. Les raisons que Vulpian a mises en avant pour prouver la nature réflexe de ces phénomènes ont gardé une réelle valeur. Parmi ces raisons, il en est qui offrent un particulier intérêt pour le médecin, tirées qu'elles sont d'observations pathologiques. Vulpian remarque en effet que, dans les maladies ou dans les états morbides où l'on observe « une dépression considérable du système cérébro-spinal », le phénomène de vaso-constriction fait défaut : c'est la dilatation vasculaire qui se produit immédiatement ; le passage rapide de la pointe mousse ou de l'ongle sur la peau détermine l'apparition, bien plus rapide qu'à l'état normal, et presque toujours l'apparition seulement d'une ligne rouge; c'est la *raie méningitique*, étudiée dans la méningite, la fièvre typhoïde, le typhus exanthématique, etc. « Il est probable, ajoute Vulpian (*loc. cit.*, p. 50), que la cause qui favorise l'apparition de la ligne rouge est l'affaiblissement plus ou moins prononcé de l'activité des parties centrales de l'appareil nerveux vaso-moteur. La stimulation permanente, à

(1) Mémoire sur la contractilité vasculaire (*Ann. des sc. natur.*, 4e série, Zoologie, IX, p. 68, 1858).
(2) *Leçons sur l'appareil vaso-moteur*, Paris, 1875, I, p. 46 et suiv.
(3) A.-M. Bloch soutient que tout traumatisme cutané, faible ou fort, court ou prolongé, produit toujours et seulement une congestion paralytique des capillaires de la peau aux points irrités (*Arch. de physiol.*, 1873 et 1874 et *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 27 novembre 1897, p. 1012).

laquelle est dû le tonus vasculaire, est vraisemblablement moins énergique que dans l'état normal, et les parois vasculaires cèdent plus facilement aux excitations réflexes vaso-dilatatrices, provoquées par l'irritation cutanée. »

Pour en revenir aux phénomènes physiologiques, les exemples sont nombreux de réactions vasculaires directes, parfaitement localisées : telle est la vaso-dilatation produite dans la glande sous-maxillaire par l'excitation de la corde du tympan; telle est la dilatation des vaisseaux du pénis résultant de l'excitation d'un des nerfs érecteurs, etc. L'étude si soignée qu'a faite François-Franck [1] de l'innervation vaso-motrice du pénis et des changements de volume de cet organe, est absolument concluante à cet égard; durant les augmentations de volume les plus marquées du pénis, la pression aortique ne subit aucune modification. — Beaucoup de réflexes vaso-moteurs ne sont pas moins bien localisés : ainsi la dilatation des vaisseaux de la glande sous-maxillaire par l'excitation de la langue [2]; la vaso-dilatation gastro-intestinale qui accompagne le travail digestif et de laquelle ne résulte qu'une dépression aortique insignifiante [3]; la dilatation des vaisseaux de l'oreille par l'excitation du bout central du nerf auriculaire postérieur, chez le lapin [4]; la dilatation de l'artère saphène par l'excitation du bout central du nerf dorsal du pied [5]; la dilatation des vaisseaux péniens par l'excitation du bout central d'un nerf honteux interne [6], etc., etc. Dans tous ces cas, la circulation générale ne se modifie nullement, même d'une façon passagère.

Mais il y a des cas où le réflexe vaso-moteur s'étend de l'autre côté du corps, à la partie symétrique. A la suite de l'excitation du nerf auriculo-cervical, Lovén (*loc. cit.*) a observé la vaso-dilatation dans les deux oreilles; Vulpian [7] a vu les vaisseaux de la patte du côté opposé se resserrer après l'excitation du bout central d'un nerf sciatique. C'est un phénomène analogue que, dès 1851, Brown-Séquard et Tholozan [8] avaient constaté chez l'homme : les vaisseaux d'une main se resserrent, quand on plonge l'autre main dans l'eau froide. C'était même là le premier exemple de réflexe vaso-moteur. Ce fait a été vérifié par François-Franck et bien mis en évidence grâce à l'examen volumétrique de la main [9]. Dans toutes ces circonstances encore la pression générale varie peu, si même elle varie.

[1] Recherches sur l'innervation vaso-motrice du pénis (*Arch. de physiol.*, 5e série, VII, p. 138-153, 1895).
[2] Cl. Bernard, *Journal de la physiol.*, I, p. 656, 1858.
[3] Pavloff, *Arch. für die ges. Physiol.*, XVI, p. 266, 1878.
[4] Snellen, *Archiv f. die holländ. Beitr.*, I, p. 215, 1858. — Lovén, *Berichte der sächs. Ges. der Wissensch.*, math.-phys. Cl., 1866, p. 92.
[5] Lovén, *Ibid.*, p. 96.
[6] Eckhard, Unters. über die Erection des Penis beim Hunde (*Beitr. zur Anat. und Physiol.*, VIIe Abhandl., Giessen, 1863).
[7] *Leçons sur l'appareil vaso-moteur*, I, p. 257.
[8] *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1851; *Journal de la physiol.*, I, p. 500, 1858.
[9] *Travaux du laboratoire de Marey*, II, p. 59, 1876; *Arch. de physiol.*, 5e série, II, p. 129, 1890.

Pourquoi donc les réactions vasculaires peu étendues ne retentissent-elles aucunement sur la circulation? Si, par exemple, les vaisseaux artériels ne se contractent que dans une région limitée, quelque énergique d'ailleurs que soit leur contraction, la circulation générale n'est pas pour cela modifiée. La raison en est simple : c'est que les veines correspondantes, grâce à leur calibre si aisément extensible, s'accommodent tout de suite à l'afflux plus ou moins exagéré de sang qui résulte passagèrement du mouvement artériel; il n'est même pas besoin que, par un mécanisme nerveux connu, les artères d'une partie voisine se relâchent, afin que la vaso-constriction produite n'ait pas de conséquences éloignées.

Généralisation du phénomène vaso-moteur. Réactions compensatrices. — Au contraire, de nombreux vaisseaux peuvent se resserrer ou se dilater en même temps : l'excitation sensitive qui provoque par voie réflexe un phénomène vaso-moteur peut diffuser dans tout le système bulbo-spinal; quelques-uns des faits qui prouvent cette possibilité ont été signalés page 151 [1]; d'autre part, l'asphyxie et diverses substances toxiques donnent lieu à des réactions vasculaires qui s'étendent à de nombreux réseaux artériels. C'est ici, par conséquent, que se pose vraiment la question de savoir si le changement de calibre des vaisseaux, survenant dans un territoire organique étendu, agit mécaniquement sur la circulation générale. Il n'est pas douteux qu'une telle action, par exemple l'élévation de la pression aortique, a lieu si les artérioles se resserrent dans un grand nombre de régions à la fois, chassant un excès de sang dans les veines, et de là dans le cœur droit; toutes choses restant égales du côté de la circulation pulmonaire, il arrivera alors que le ventricule gauche lancera dans l'aorte des ondées plus volumineuses. C'est ce qui se passe, par exemple, quand simultanément les vaisseaux se resserrent dans plusieurs viscères importants, estomac, intestin, foie, rate; le barrage ainsi établi sur le cours du sang artériel dans un aussi vaste territoire amène nécessairement une élévation du niveau du liquide en amont, c'est-à-dire l'hypertension dans l'aorte et dans toutes ses branches.

Il ne faudrait pas croire cependant que ce trouble de la circulation générale fût durable. Des mécanismes nerveux compensateurs interviennent bien vite, en effet, pour rétablir l'équilibre menacé. Supposons que l'élévation de la pression devienne générale. C'est dans ce cas que se manifestent nettement les relations préétablies entre la circulation artérielle et l'activité cardiaque. Cette haute pression dans le système artériel va forcer, en effet, le cœur à un travail exagéré, cause sûre de fatigue pour le muscle et, par suite, cause probable d'affaiblissement. Or, les fortes et rapides augmentations de la pression intra-artérielle provoquent des irritations des terminaisons nerveuses endocardiaques qui sont transmises au bulbe par des nerfs sensibles spéciaux; cette excitation mécanique du nerf

[1] Beaucoup de ces faits ont été réunis par Tigerstedt (*Lehrbuch der Physiol. des Kreislaufes*, Leipzig, 1893, p. 520 et suiv.).

dépresseur détermine dans le bulbe l'activité de l'appareil modérateur du cœur, et en même temps celle des centres vaso-dilatateurs ou bien la paralysie des centres vaso-constricteurs; sous l'influence de cette excitation des nerfs pneumogastriques, le cœur se ralentit; par suite, entre les systoles moins fréquentes, la pression artérielle peut déjà s'abaisser; mais cet abaissement est dû surtout au relâchement des vaisseaux abdominaux, qui résulte de la paralysie des centres vaso-constricteurs ou de l'excitation des centres vaso-dilatateurs; ce relâchement offre au sang une large et facile voie d'écoulement, si bien que la pression dans le système aortique subit une chute importante.

L'augmentation exagérée de la tension artérielle peut encore provoquer une réaction compensatrice par un autre mécanisme, non plus réflexe, mais direct [1]. De nombreuses expériences ont montré que, dès que la pression intra-crânienne s'élève au-dessus de sa valeur moyenne, les appareils bulbaires modérateurs du cœur sont excités; le ralentissement des contractions cardiaques qui s'ensuit diminue la pression des vaisseaux encéphaliques.

Enfin il peut se produire une vaso-constriction pulmonaire dont l'influence correctrice est considérable. Que l'on suppose, en effet, la réaction la plus habituelle, consécutive à une excitation sensitive : les vaisseaux profonds se resserrent, les vaisseaux musculo-cutanés se dilatent. Sans doute, cette vaso-dilatation périphérique met obstacle à la trop grande élévation de la pression aortique que tend à amener la vaso-constriction viscérale; car, si la pression aortique tend à rester constante, malgré les variations des circulations locales, c'est que des dilatations compensatrices surviennent ici, tandis que se manifestent là des constrictions [2]. Mais cette compensation ne suffit pas toujours. Or les excitations sensitives, quelles qu'elles soient [3], donnent lieu à la vaso-constriction pulmonaire; si l'on explore les variations de la pression artérielle pulmonaire, et en même temps celles de la pression dans l'oreillette gauche (c'est-à-dire en aval du poumon), tandis que, d'autre part, on explore aussi les changements produits par voie réflexe dans plusieurs réseaux aortiques, on constate que les vaisseaux du poumon se resserrent, alors que ceux du système aortique subissent ici une dilatation, là une constriction, et que ce resserrement est total (et non partiel comme dans le domaine aortique); cette vaso-constriction se traduit par une élévation soutenue et croissante de la pression dans l'artère pulmonaire. De là un obstacle au passage du

(1) VON BEZOLD, *Unters. über die Innervation des Herzens*, Leipzig, 1863. — LEYDEN. *Arch. f. pathol. Anatomie*, XXXVII, 1866. — FRANÇOIS-FRANCK, *Travaux du laboratoire de Marey*, III, 1877. — STEFANI, *Arch. ital. de biol.*, XXVI, p. 173, 1896.

(2) J. DOGIEL, *Arbeit. aus der physiol. Anstalt zu Leipzig*, II, p. 196-271, 1867.

(3) HOFMOKL, *Wiener med. Wochens.*, 1875, p. 515. — ARLOING et MOREL (in MOREL, Recherches expér. sur la pathogénie des lésions du cœur droit [*Thèse de doctorat*, Lyon, 1880]). — FRANÇOIS-FRANCK, *Arch. de physiol.*, 5e série, I, p. 555, 1889; *Ibid.*, II, p. 551, 1890. Le fait a été surtout établi, dans sa généralité, par les importantes recherches de BRADFORD et DEAN (*Journal of physiol.*, XVI, p. 59 et 96, 1894) et de FRANÇOIS-FRANCK (*Arch. de physiol.*, 5e série, VIII, p. 178-205, 1896).

[E. GLEY.]

sang à travers cette artère, puisque cette vaso-constriction équivaut à une compression exercée sur l'artère. Par suite, le cœur gauche recevra moins de sang et la pression ne peut pas ne pas s'abaisser dans l'aorte. De ses très exactes recherches sur ce sujet, François-Franck ([1]) a conclu avec raison qu' « on doit faire intervenir la vaso-constriction réflexe du poumon dans la série des influences correctrices de l'excès de pression aortique produite par voie réflexe. Cette influence s'associe d'habitude à l'effet cardio-modérateur secondaire et à la vaso-dilatation compensatrice, mais j'ai souvent constaté que, en l'absence de tout effet cardiaque correcteur chez des animaux atropinisés, et avec des vaso-constrictions réflexes étendues à la presque totalité des réseaux aortiques, la pression artérielle, anormalement élevée au début, n'en subissait pas moins un effet dépresseur. Celui-ci me semble devoir être attribué surtout à l'intervention du spasme réflexe des vaisseaux pulmonaires. Dans les conditions ordinaires, il est vrai, c'est d'une association et non d'une action indépendante qu'il s'agit ; la vaso-constriction pulmonaire ajoute son effet à celui de la vaso-dilatation musculo-cutanée et du ralentissement cardiaque pour préserver l'organisme des dangers multiples de l'hypertension artérielle ».

La constatation de ce spasme réflexe des vaisseaux du poumon explique l'emploi traditionnel des révulsifs, appliqués sur le thorax dans les affections pleuro-pulmonaires de nature congestive. François-Franck ([2]) a vu, en effet, les vaisseaux du poumon se resserrer plus énergiquement par l'excitation des nerfs intercostaux que par celle d'un nerf sensitif éloigné, le sciatique par exemple. Il a observé la même réaction spasmodique soutenue par l'application de pointes de galvanocautère sur la peau du thorax. Les autres révulsifs, les ventouses, le sinapisme, le vésicatoire agiraient vraisemblablement de même, d'après lui ([3]).

Tels sont les divers mécanismes compensateurs qui peuvent entrer en jeu pour rétablir l'équilibre circulatoire compromis par une élévation anormale de la pression sanguine aortique : ralentissement réflexe du cœur, primitif ou secondaire ([4]), phénomènes de vaso-dilatation réflexe

([1]) *Loc. cit.*, 1896, p. 201.

([2]) *Bull. de l'Acad. de méd.*, 3e série, XXXV, p. 106, 12 fév. 1896. Voy. aussi d'autres données intéressantes concernant l'explication physiologique de la révulsion, dans une excellente étude critique du même auteur (*Ibid.*, 3e série, XXXVI, p. 62-64, 21 juillet 1896).

([3]) Dans sa thèse, faite sous la direction d'Arloing, A. Besson (Étude expérimentale sur la révulsion, *Thèse de Lyon*, 1892) conteste cette action du vésicatoire. Les conclusions les plus intéressantes qu'il tire de ses expériences sont les suivantes : les excitations faibles de la peau, les révulsifs légers, amènent une élévation durable de la pression artérielle : les excitations fortes, les révulsifs énergiques, amènent, après une légère et passagère élévation, un abaissement marqué de la pression artérielle, en même temps qu'une augmentation de la pression veineuse. Les modifications vaso-dilatatrices constitueraient dans ces phénomènes le facteur principal; le cœur concourt seulement à déterminer des modifications de même sens dans la pression, de sorte que l'effet final est la résultante des réactions cardiaques et vasculaires. Par conséquent, remarque Besson, l'opinion de François-Franck (*Travaux du laboratoire de Marey*, 1876, p. 221) est exagérée, qui a fait dépendre d'une action cardiaque (ralentissement du cœur et diminution de l'énergie systolique) l'abaissement de pression secondaire, à la suite d'une excitation de la peau ayant provoqué une vaso-constriction généralisée.

([4]) François-Franck (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 3e série, XXXVI, p. 53-78, 21 juillet 1896

dans divers territoires, tels que le réseau musculo-cutané, spasme réflexe des vaisseaux pulmonaires. — Récemment enfin, François-Franck et Hallion ([1]) ont fait intervenir, dans l'ensemble de ces réactions compensatrices, un nouveau mécanisme, consistant en une contraction réflexe des branches hépatiques de la veine porte. C'est un phénomène que des excitations nerveuses directes provoquent et que peuvent par conséquent produire, les auteurs l'ont d'ailleurs constaté, des excitations sensitives. Ce spasme réflexe diminue l'afflux du sang au cœur droit; il s'associe donc au spasme des vaisseaux pulmonaires pour restreindre l'arrivée du sang dans le système aortique; par suite l'hypertension réflexe, contre laquelle la lutte s'est engagée par tous les moyens, ne peut se maintenir longtemps.

De même que l'élévation de la pression sanguine, si elle se produit dans un réseau vasculaire étendu, peut troubler la circulation générale et causer un grave dommage au cœur, de même l'abaissement de cette pression, s'il survient dans un territoire artériel assez vaste, peut, en permettant un afflux du sang trop considérable dans les organes, déterminer des congestions et, dans ce cas aussi, la circulation générale sera troublée ([2]). Mais, dans ce cas aussi, des phénomènes compensateurs entrent en jeu.

D'abord, et cela d'une façon toute mécanique, la fréquence des battements du cœur augmente; en effet « le cœur bat d'autant plus fréquemment qu'il éprouve moins de peine à se vider » (loi de Marey) ([3]); or, dans la condition dont il s'agit, la résistance que la pression du sang oppose aux systoles ventriculaires ayant diminué, le cœur doit s'accélérer.

D'autre part, on peut se demander si cette accélération du cœur ne peut pas être due non plus à une influence nerveuse réflexe. Heger a vu que certaines irritations de la paroi interne des vaisseaux amènent des

distingue avec raison le ralentissement du cœur qui peut se produire d'*emblée* sous l'influence même de l'excitation sensitive provoquant l'élévation de la pression artérielle, quand cette excitation est très forte ou bien quand le nerf excité est un nerf très sensible (nerfs laryngés, par exemple), du ralentissement *secondaire* qui survient à la fois en vertu de la loi de Marey (le cœur se ralentit quand les résistances à vaincre augmentent) et en vertu de l'excitation du nerf dépresseur que détermine l'excès même de la pression intra-cardiaque. Dans le premier cas, c'est un procédé de *prévention* qui intervient, au début même de l'élévation de la pression artérielle et pour s'opposer à l'accroissement de cette pression. Dans le second cas, c'est un procédé *correctif*.

([1]) *Arch. de physiol.*, 5e série, IX, p. 434 et 448, 1897.

([2]) Nous ne nous occupons pas ici des dépressions artérielles de cause mécanique, hémorragies abondantes, compression des gros troncs veineux, lésions cardiaques. On sait que la plupart de ces dernières aboutissent « à un moment donné de leur évolution, à l'état d'asystolie avec excès de la pression veineuse et diminution anormale de la pression artérielle. Longtemps la nature se charge de lutter pour rétablir l'équilibre, et elle le fait par des procédés multiples bien établis en clinique; longtemps aussi l'intervention thérapeutique raisonnée peut assister le cœur dans sa lutte en lui donnant, grâce aux médicaments cardio-toniques, un supplément d'énergie, mais ce bénéfice n'est malheureusement que temporaire et la compensation, ainsi obtenue, ne peut se maintenir indéfiniment ». (François-Franck, *Bull. de l'Acad. de méd.*, 3e série, XXXVI, p. 66, 21 juillet 1896.)

([3]) *Physiologie médicale de la circulation du sang*, Paris, 1863; — *La circulation du sang*, Paris, 1881, p. 334. Voy. au sujet de la loi de Marey et des questions qu'elle soulève, le livre déjà cité de Tigerstedt, p. 295 et suiv.

[*E. GLEY.*]

réactions cardio-vasculaires analogues à celles que provoque l'irritation d'un nerf sensitif, accélération du cœur et élévation de la pression carotidienne ([1]). Ce fait serait à rapprocher d'une très intéressante observation de François-Franck; dans l'insuffisance aortique expérimentale, il se produit après un temps variable des réactions consistant en des phénomènes d'accélération du cœur et de vaso-constriction. Sans doute François-Franck a montré que des excitations mécaniques des valvules sigmoïdes aortiques produisent à la fois l'accélération du cœur et l'élévation de la pression artérielle ([2]); et les résultats d'expériences instituées pour déterminer l'origine et la nature de cette double réaction, l'ont conduit à admettre l'existence de « nerfs presseurs », nerfs sensibles dont la fonction est inverse de celle du nerf dépresseur ([3]). On peut penser que les réflexes aortico-ventriculaires provoquent l'activité de ces nerfs antagonistes du dépresseur. Mais François-Franck dit avoir remarqué que l'origine du resserrement des vaisseaux, constaté dans ces cas, n'est pas exclusivement cardiaque et il pense que les grandes et brusques ondées sanguines projetées dans les vaisseaux donnent, aux extrémités mêmes de l'arbre artériel, des excitations répétées; celles-ci seraient, sinon la seule, du moins la principale cause du spasme vasculaire observé. Comment, il est vrai, produisent-elles ce spasme? Est-ce par action mécanique directe sur la paroi vasculaire, comme paraît le croire François-Franck? Ne serait-il pas possible aussi que ces excitations missent en jeu ces nerfs sensitifs des vaisseaux, dont Heger a admis l'existence? De sorte que, là encore, ce serait en vertu d'un mécanisme nerveux réflexe que tendrait à se rétablir l'équilibre circulatoire troublé. Les faits actuellement connus ne permettent pas de trancher cette question.

D'ailleurs la compensation peut encore s'établir d'une autre façon. La diminution de la pression intra-crânienne détermine, en effet, une réaction cardio-vasculaire qui est exactement l'inverse de celle que l'on constate dans les cas d'augmentation de cette pression, c'est-à-dire l'accélération des battements du cœur (par excitation des centres accélérateurs) et l'élévation de la pression sanguine (par l'excitation des centres vaso-constricteurs). C'est par exemple ce qui se passe chez le chien, quand on comprime les deux carotides. A la vérité, ce fait, observé pour la première fois par Magendie, a été attribué par Schiff ([4]) à l'anémie relative du cerveau, cette anémie agissant sur le bulbe comme une forte irrita-

(1) Voy. plus haut, p. 153.

(2) Claude Bernard (*Journal de l'anat. et de la physiol.*, 1868, p. 338) avait déjà observé que la surface interne de l'endocarde est sensible; il avait vu les mouvements du cœur s'accélérer sur un mouton, au moment où l'on touchait avec un thermomètre la face interne des ventricules.

(3) François-Franck, Nerfs sensibles du cœur (*nerfs presseurs*). Réactions vaso-motrices constrictives et cardiaques accélératrices produites par les irritations endo-aortiques et intra-cardiaques (*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 9 juin 1883, p. 339).

(4) *Appendices aux leçons sur l'encéphale*, 2e édit., Florence, 1873. Cf. *Recueil des mémoires physiol. de Maurice Schiff*, II, p. 525, Lausanne, 1894.

tion. Sans entrer dans la discussion de ces interprétations, il semble bien que les diminutions brusques et considérables de la pression du sang dans le cerveau, comme dans le reste de l'organisme, provoquent des réactions qui amènent ou tendent à amener le rétablissement de l'équilibre circulatoire.

On voit, en définitive, que, quand une modification profonde survient dans la circulation artérielle, des réactions cardiaques et vasculaires, de sens inverse, se produisent, qui atténuent, puis font disparaître la perturbation.

Réactions non compensées. — Mais tous ces mécanismes nerveux sont délicats; la régularité et la perfection de leur fonctionnement dépendent des conditions variées auxquelles est soumis le jeu normal des appareils nerveux centraux. Bien des circonstances par suite peuvent se présenter où rien ne s'opposera au développement des troubles vasculaires. Il est facile d'imaginer de telles circonstances. Qu'il survienne une élévation considérable de la pression aortique, pour une cause quelconque, par une de ces excitations sensitives d'origine viscérale, par exemple, qui sont si fréquentes même à l'état physiologique, si, à ce moment précis, l'excitabilité des appareils vaso-dilatateurs est diminuée, la réaction compensatrice, due à l'irritation des terminaisons intra-cardiaques du nerf dépresseur, ne pourra se produire; alors l'organisme sera exposé à tous les dangers de l'hypertension artérielle. Or, il n'est pas douteux que de telles diminutions d'excitabilité soient possibles; les recherches de Charrin et Gley (voy. p. 144 et 172) ont fait connaître un phénomène de ce genre particulièrement intéressant au point de vue pathologique. En montrant que des variations de cette nature peuvent être réalisées sous l'influence de produits microbiens, ces recherches tendent à expliquer, au moins en partie, toute la gravité, que connaissent bien les cliniciens, des troubles vasculaires dans les maladies infectieuses. Il se pourrait, en effet, que, dans ces maladies, l'évolution des phénomènes correcteurs d'une perturbation vaso-motrice, passagère à l'état normal en raison même de la mise en jeu de ces phénomènes, se développât incomplètement ou fût même absolument empêchée.

Ce n'est là qu'un exemple des variations d'excitabilité des centres vaso-moteurs; mais la notion générale de ces variations en sens divers est tout à fait connue. — Supposons que ce soient les appareils cardiaques qui, pour une cause ou pour une autre, se trouvent moins excitables; la réaction compensatrice sera semblablement entravée. — Supposons enfin que les appareils vaso-constricteurs pulmonaires fonctionnent mal, et il en sera encore de même.

Au sujet de l'influence des variations de la circulation pulmonaire sur la circulation générale, il est à remarquer que, si leur importance a toujours été considérée comme devant être très grande, c'est seulement depuis quelques années que cette opinion, établie sur des données

[*E. GLEY.*]

cliniques, d'une haute valeur, il est vrai, a été appuyée par des faits expérimentaux. C'est que la connaissance exacte de l'innervation vaso-motrice des poumons date de peu de temps. Suivant que les nerfs et les centres vaso-constricteurs pulmonaires sont en état de suractivité ou, au contraire, de moindre stimulation ou paralysés, on comprend qu'il arrivera moins ou plus de sang au cœur gauche; par cette seule modification dans les réseaux artériels pulmonaires, le sens d'une réaction aortique pourra se trouver interverti. Entre autres preuves de cette importance des phénomènes vaso-moteurs intra-pulmonaires, la pathogénie de la dilatation réflexe du cœur droit en est une excellente; la pénétrante analyse expérimentale à laquelle François-Franck [1] a tout récemment soumis ce trouble morbide, s'accordant d'ailleurs avec les observations cliniques, déjà anciennes, de Potain [2], établit que le spasme réflexe constitue la condition principale de la dilatation aiguë du cœur droit; la condition accessoire consiste dans l'atténuation, par les influences nerveuses cardio-inhibitoires, du tonus musculaire cardiaque (diminution de la résistance de la paroi ventriculaire); de telle sorte que l'obstacle à l'évacuation du cœur droit (spasme des vaisseaux pulmonaires) et l'action dépressive concomitante des nerfs modérateurs amène la dilatation ventriculaire avec insuffisance tricuspidienne. — François-Franck [3] a signalé d'autres conditions dans lesquelles les spasmes réflexes des vaisseaux du poumon constituent un véritable phénomène pathologique. C'est ce qui arrive dans les irritations nasales, dans certaines irritations aortiques, dans l'embolie pulmonaire, dans diverses irritations de la muqueuse laryngée.

Résumé. — Telles sont donc les conséquences, pour la circulation générale, des phénomènes vaso-moteurs; ou bien ceux-ci restent localisés, et alors la circulation générale ne subit pas la moindre modification; ou bien, s'ils sont étendus, des réactions compensatrices, à la fois cardiaques, vaso-motrices et vaso-motrices pulmonaires, se produisent, au point que la perturbation de la circulation générale n'est que passagère; mais, si ces réactions sont entravées ou si elles se font incomplètement, par suite d'altérations des appareils nerveux vaso-moteurs centraux ou périphériques, des troubles circulatoires, plus ou moins graves, se manifestent.

Les actions vaso-motrices ont encore d'autres conséquences, qu'il suffira de rappeler brièvement, car elles sont bien connues : ce sont des conséquences physiques, relatives à la couleur et à la température des tissus et des organes dans lesquels se passent ces phénomènes; et ce sont

(1) Étude du rôle de la vaso-constriction pulmonaire réflexe (*Arch. de physiol.*, 5e série, VIII, p. 193-205, 1896).
(2) Voy. J. Cyr, traduction de Murchison, *Les maladies du foie*, Paris, 1878.
(3) *Bull. de l'Acad. de méd.*, 3e série, XXXV, p. 106, 11 février 1896.

des variations fonctionnelles diverses, modifications de la sensibilité, de la motricité, sécrétoires, calorifiques, trophiques, dont l'importance, quoiqu'elle ait été souvent exagérée, surtout autrefois, reste cependant réelle [1].

V. — DIVISION ET EXPLICATION PHYSIOLOGIQUES GÉNÉRALES DES TROUBLES VASCULAIRES

De l'ensemble de tous ces faits, il résulte que, d'une part, la nature et le rôle des appareils nerveux vaso-moteurs ont été déterminés exactement par les physiologistes; et, d'autre part, que toutes les réactions vasculaires, abstraction faite de l'influence cardiaque, paraissent s'expliquer par le jeu de ces appareils.

S'il en est ainsi, les variations de la circulation dans les vaisseaux doivent être considérées comme étant d'ordre positif, liées à l'exagération de la tonicité vasculaire, ou d'ordre négatif, tenant à la diminution ou à la suspension passagère de ce tonus normal. Tous les mouvements des vaisseaux apparaissent alors comme très simples. Aussi bien, on a peu à peu rendu compte par là de nombreux faits.

Une donnée générale, en effet, se dégagea peu à peu d'une foule d'expériences et d'observations, c'est à savoir que les notions relatives au rôle des nerfs vaso-moteurs [2] donnent l'explication de la plupart des troubles de la circulation qui sont constatés dans les maladies. Les vaisseaux sont-ils trop resserrés et trop longtemps? L'anémie locale se produit. Ainsi l'excitation localisée de filets vaso-constricteurs donne lieu à l'*artério-spasme cutané* de Nothnagel; si l'excitation de ces nerfs est forte et persistante, elle peut même amener la gangrène de la peau. Ce n'est donc pas sans raison que Maurice Raynaud [3] a attribué la gangrène symétrique des extrémités à un spasme des petits vaisseaux, causé lui-même par une action réflexe vaso-constrictive. D'autres désordres morbides ont paru relever de la même cause; à peu près en même temps Brown-Séquard d'abord (1856-1857), puis A. Kussmaul et Tenner (1857) ont voulu expliquer plusieurs des phénomènes de l'épilepsie, en particulier la perte de connaissance, par le resserrement des vaisseaux de l'encéphale sous l'influence d'une excitation des nerfs de ces vaisseaux; c'est

(1) L'examen critique de ces modifications fonctionnelles et de leur importance a été bien fait par François-Franck (article *Sympathique* du *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*, 1884).

(2) Abstraction faite des anémies et des hyperémies dites *passives*, dans lesquelles c'est simplement un obstacle qui empêche le sang artériel d'arriver dans un organe ou qui y retient le sang veineux.

(3) Maurice Raynaud, De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités (*Thèse*, Paris, 1862); *Gangrène symétrique des extrémités* (*Nouveau Dictionnaire de médecine et de chir. pratiques*, XV, 1872).

[*E. GLEY.*]

encore Brown-Séquard qui expliqua les *paralysies réflexes* par la contraction des vaisseaux de la portion de la moelle correspondant aux muscles paralysés [1]; Du Bois-Reymond, à la même époque (1860), considérait la migraine comme due à une contraction spasmodique de la tunique musculaire des artères de la région affectée de la tête, cette contraction tenant elle-même à une excitation durable des filets sympathiques correspondants [2]. Landois décrivit en 1866 sous le nom d'*angine de poitrine vaso-motrice* une affection des nerfs vasculaires, caractérisée par la contraction des vaisseaux, principalement aux mains et aux pieds, et par des phénomènes d'oppression, d'angoisse, de vertige. Depuis longtemps on a tenu pour un facteur important de la chlorose le spasme vasculaire et l'élévation de la pression intra-artérielle qui en est la conséquence; le système vaso-moteur des chloro-anémiques paraît être très excitable, comme l'indiquent des phénomènes fréquemment observés chez ces malades, tels que le refroidissement des extrémités, les alternatives de pâleur et de rougeur de la face, etc. Récemment von Basch [3] a mis sur le compte du spasme vasculaire (*sclérangie physiologique*, pour employer le terme dont il s'est servi) et en particulier du spasme des vaisseaux cérébraux, des troubles de la nutrition et des troubles nerveux qu'on peut observer dans les maladies du cœur, dans diverses affections gastro-intestinales et dans quelques maladies nerveuses

Inversement, le relâchement vasculaire plus ou moins exagéré et plus ou moins persistant donne la raison de tous les phénomènes qui caractérisent, à tous ses degrés, l'hyperémie ou la congestion [4], rougeur, chaleur et augmentation de volume. Que ces phénomènes s'exagèrent encore, et l'on verra se produire des ecchymoses, des extravasations sanguines, des hémorragies. Vulpian [5] a cité des cas de congestion douloureuse des extrémités, analogues à l'*asphyxie locale*, due au spasme vasculaire, quoique en étant exactement l'inverse. Il fut une époque où la cause essentielle des phénomènes fébriles était rapportée au relâchement des vaisseaux (Marey, 1863; Traube, 1863-1864); encore que cette théorie soit complètement abandonnée aujourd'hui, toujours est-il que le rôle des actions vaso-dilatatrices dans la fièvre n'est pas sans importance. Le trouble des fonctions hépatiques qui suit la piqûre du plancher du 4e ventricule, et la glycosurie qui en résulte, ne furent-ils pas non plus attribués par Claude Bernard dès 1857 à la dilatation des vaisseaux du foie, se produisant sous l'influence de ce traumatisme? Il est clair que, suivant la

(1) Brown-Séquard, *Leçons sur le diagnostic et le traitement des principales formes de paralysies des membres inférieurs*, trad. fr., Paris, 1864.

(2) On trouvera ces questions longuement et soigneusement examinées par Vulpian (*Leçons sur l'appareil vaso-moteur*, Paris, 1875, t. II, 17e leçon, p. 52, 18e leçon, p. 114 et 27e leçon, p. 610).

(3) *Club médical de Vienne*, 6 novembre 1895.

(4) Marey, *La circulation du sang*, Paris, 1881, p. 604.

(5) *Leçons sur l'appareil vaso-moteur*, t. II, 27e leçon, p. 625 et suiv.

région où surviennent ces troubles, les effets en sont plus ou moins graves. Tandis que l'hémorragie menstruelle reste d'ordinaire dans les limites d'un phénomène physiologique, nul n'ignore la gravité des congestions cérébrales, même passagères, et, *a fortiori*, des hémorragies; la dilatation des vaisseaux pulmonaires peut donner lieu à des accès d'asthme; la congestion rénale peut déterminer de l'albuminurie. Mais, tandis que, pour expliquer les anémies, il suffit d'un seul mécanisme, l'activité des nerfs vaso-constricteurs, ici, dans la production des hyperémies, deux mécanismes différents peuvent entrer en jeu; parmi les congestions, les unes, en effet, tiennent à la paralysie des nerfs vaso-constricteurs, et d'autres à l'excitation des nerfs vaso-dilatateurs.

Assurément, beaucoup des opinions indiquées plus haut n'ont pas passé à l'état de vérités définitives; on n'explique plus aujourd'hui l'épilepsie, les paralysies réflexes, la migraine, ni, d'autre part, la fièvre et le diabète par de simples troubles vasculaires. Néanmoins on est encore forcé, dans l'étude de ces affections ou de ces syndromes, d'accorder une place aux perturbations de l'innervation vaso-motrice. Et ainsi c'est avec intention que ces exemples avaient été choisis, encore que mauvais en apparence, pour montrer que, là même où les troubles vasculaires ne peuvent plus être considérés comme ayant dans la production des désordres morbides l'influence prépondérante, ils jouent cependant toujours un rôle d'une réelle importance. C'est à déterminer exactement ce rôle que doit s'occuper la pathologie générale et c'est ce qui sera fait dans la seconde partie de ce travail, où seront examinées les diverses maladies à l'origine et au développement desquelles prennent part, de quelque façon que ce soit, des variations circulatoires.

Toujours est-il que, dans les explications pathologiques, la place à faire à toutes les notions relatives aux troubles vasculaires n'a, en réalité, guère diminué, contrairement à ce que beaucoup de médecins pensent volontiers aujourd'hui; elle a seulement changé. Ces notions, en effet, ne sont plus utilisées de la même façon qu'autrefois. Dans cette période brillante de la physiologie qui s'étend entre les années 1850 et 1870, où les Claude Bernard et les Ludwig s'attachèrent à l'étude des mécanismes fonctionnels, les nombreuses découvertes sur l'innervation vaso-motrice apparurent pleines de promesses aux pathologistes. Car ce que cherchait avant tout, à cette époque comme aux époques antérieures, la médecine scientifique, c'était la détermination des causes des maladies; elle se crut bien près du but tant poursuivi, quand elle vit des syndromes, et des maladies même, s'expliquer le plus aisément du monde par les déviations d'une fonction mécanique, la circulation, dépendant elles-mêmes des altérations d'un mécanisme nerveux, somme toute, très simple en soi. Quelles espérances ne concevait-elle pas, lorsqu'il lui semblait que la nature de l'inflammation et que la cause de la fièvre étaient révélées! Peu à peu cependant on reconnut l'insuffisance de ces explications, et qu'elles étaient à la fois trop simples et incomplètes. Et l'étiologie du diabète,

comme celle de l'épilepsie redevint obscure. De fait, l'étude des troubles vasculaires ne saurait fournir à la médecine des données étiologiques; ces troubles ne constituent que des effets produits, par exemple sur les centres nerveux ou sur les nerfs vaso-moteurs, par la cause morbide; mais, devenant causes à leur tour de réactions dont l'importance fonctionnelle est considérable (influence des modifications circulatoires sur presque toutes les actions physiologiques), ils ont un rôle pathogénique réel. C'est qu'il n'est guère de cause morbide qui n'agisse sur le système nerveux et, par suite, ne puisse mettre plus ou moins en jeu les appareils vaso-moteurs; de l'excitation ou de la paralysie de ces appareils résultent des phénomènes qui entrent peu ou prou dans la formation du processus morbide et sans la connaissance desquels le mécanisme de la maladie et son évolution ne pourraient être compris. Ainsi l'idée émise par Claude Bernard [1] dès 1859 est restée profondément juste : « Autant la notion des phénomènes de la circulation générale est restée stérile au point de vue de la pathogénie, autant l'étude des circulations locales me paraît devoir fournir à la pathologie des données fécondes et intéressantes. » « Avec la simple connaissance de la circulation générale, écrivait encore Bernard à la même époque [2], il serait impossible de tenter avec succès l'explication de ces phénomènes congestifs qui accompagnent la plupart des manifestations morbides locales. On comprend, en effet, que, si l'on se bornait uniquement à tenir compte de l'impulsion du cœur et de la résistance des tissus, on ne pourrait jamais concevoir qu'un ensemble de causes dont l'action s'étendrait toujours à l'économie tout entière.

« Il y a donc, en réalité, deux circulations pour le physiologiste et pour le médecin : d'abord la circulation générale, telle que Harvey nous l'a fait connaître; ensuite la circulation capillaire, régie par le système nerveux, qui agit isolément sur chacun des organes, et dont les troubles, par conséquent, peuvent être liés aux états fonctionnels morbides d'un point déterminé de l'organisme, toutes les autres parties du corps se trouvant d'ailleurs dans des conditions parfaitement normales. On peut ainsi comprendre pourquoi de profondes modifications de la circulation locale d'un organe peuvent demeurer sans influence sur la circulation d'un organe voisin. »

(1) *Leçons de pathol. expér.*, Paris, 2e édit., 1880, p. 341.
(2) *Ibid.*, p. 309.

CHAPITRE II

Dans les pages qui précèdent, il n'a été question que des phénomènes vaso-moteurs artériels. Mais les veines et les lymphatiques ne présentent-ils pas des phénomènes analogues, dont les variations doivent avoir une importance pathologique non moins que physiologique? Il y a quelques années, la question n'aurait guère pu être posée que théoriquement. Aujourd'hui on commence à avoir sur ces deux points des connaissances positives. De ces faits physiologiques récemment acquis ou dont l'acquisition définitive est sans doute prochaine, sortiront à coup sûr des notions applicables à la pathologie.

I. — CONTRACTILITÉ DES VEINES

Cette propriété des vaisseaux veineux, quoique moins étudiée que la contractilité artérielle, est cependant bien connue. Les expériences de Nysten (1), de Kölliker (2), de Gubler (3), de Béclard (4), etc., sur les contractions des veines à la suite de diverses excitations, celles de Warthon Jones (5), de Luchsinger (6), de Schiff (7) sur les contractions rythmiques de la membrane alaire chez les chauves-souris et l'observation faite par de nombreux physiologistes (8) de mouvements analogues à l'embouchure des veines caves et des veines pulmonaires chez les mammifères, sont autant de preuves de la contractilité veineuse.

II. — INFLUENCE DU SYSTÈME NERVEUX SUR LES VEINES

Cette propriété, comme la propriété similaire des artères, n'est-elle pas sous la dépendance du système nerveux? Par ce fait que les parois des

(1) Nysten, *Recherches de chimie et de physiologie pathologiques*, p. 333 et suiv., cité par Milne-Edwards, *Leçons sur la physiol. et l'anat. comparées*, IV, p. 303, 1859.
(2) Kölliker, Zur Lehre von der Contractilität menschlicher Blut- und Lymphgefässe (*Zeits. für wissensch. Zool.*, I, p. 249, 1849).
(3) Gubler, Contractilité des veines (*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, I, p. 49, 1849).
(4) Béclard, *Traité élément. de physiol.*, 7e édit., I, p. 277, 1880.
(5) Warthon Jones, Discovery that the veins of the bat's wings are endowed with rhythmical contractility (*Philosoph. Trans.*, 1852, p. 131).
(6) Luchsinger, Von den Venenherzen in der Flughaut der Fledermäuse (*Arch. für die ges. Physiol.*, XXVI, p. 445, 1881).
(7) Schiff, *Arch. für die ges. Physiol.*, XXVI, p. 456, 1881.
(8) Voy. pour les principales indications à ce sujet Milne-Edwards, *loc. cit.*, IV, p. 304 et suiv., 1859, et Marey, *La circulation du sang*, p. 407-408, Paris, 1880.

[*E. GLEY.*]

veines contiennent des fibres musculaires ([1]), on était en droit de supposer que ces fibres reçoivent des filets nerveux. Stilling ([2]), qui donna aux nerfs des vaisseaux, avant même d'ailleurs qu'ils fussent découverts, le nom de « vaso-moteurs », croyait que les veines, comme les artères, en sont pourvues. « La tunique moyenne de ces vaisseaux, écrivait Vulpian trente-cinq ans plus tard, contient des éléments musculaires; elle reçoit des fibres nerveuses, évidemment vaso-motrices ». ([3]) Ce n'est pourtant qu'en 1892 que l'on a commencé de démontrer d'une façon positive l'action des nerfs sur les vaisseaux veineux.

1° Du tonus veineux.

Déjà, il est vrai, grâce aux importantes recherches de Goltz ([4]), on admettait depuis longtemps que les veines se trouvent dans un état de demi-contraction permanente, analogue au tonus artériel; que ce tonus veineux est sous la dépendance du système nerveux central (moelle) et qu'il n'est pas moins important que le tonus artériel pour le maintien de la circulation générale. « On ne peut guère douter, écrit Vulpian en 1875, que cette tunique (la tunique moyenne des petites veines) ne soit soumise d'une façon continue, comme celle des artères, à une excitation ayant les centres nerveux vaso-moteurs comme points de départ ([5]). » Et plus loin (p. 344) il admet toute la valeur des expériences de Goltz concernant la réalité du tonus veineux. Plus particulièrement, Kronecker ([6]) montra que le tonus du système porte est très élevé.

2° Démonstration de l'existence de nerfs vaso-moteurs veineux.

Ces expériences et l'idée qui les inspira reçoivent une remarquable confirmation des résultats de plusieurs travaux récents qui ont enfin établi d'une manière directe l'action du système nerveux sur les veines. Il s'agit des recherches de Mall, de Thompson, de E. Cavazzani et Manca, de Bayliss et Starling.

Mall a montré que, l'aorte étant liée au-dessous de l'origine de l'artère

([1]) Haule, *Allgemeine Anat.*, Leipzig, 1841.]

([2]) Stilling, *Physiol. Unters. über die Spinalirritation.* Leipzig. 1840. — Il qualifie le sympathique de nerf « vaso-moteur » et le considère comme un nerf qui « die Bewegungen, den Tonus, die lebendige Zusammenziehung der Capillargefässe und der Gefässe überhaupt, arterieller wie venöser, zu erhalten hat ».

([3]) Vulpian, *Leçons sur l'appareil vaso-moteur*. I, p. 336. Paris, 1875.

([4]) Goltz, Ueber den Toans der Gefässe und seine Bedeutung für die Blutbewegung (*Arch. für path. Anat.*, XXIX, p. 394-432, 1864).

([5]) Vulpian, *loc. cit.*, t. I, p. 336.

([6]) Kronecker, Ueber den Tonus des Pfortadersystems (*Tagebl. der Naturf. Versamm. zu Heidelberg*, 1889).

sous-clavière gauche, de façon que toute circulation soit interrompue dans les organes abdominaux, l'excitation du nerf splanchnique détermine une augmentation de la pression dans la veine cave et dans l'avant-train de l'animal : il pense que ce phénomène est dû à la contraction des parois de la veine porte, amenant le déversement du sang du foie dans la veine cave et de là dans le cœur [1]. Cette excitation du splanchnique peut déterminer une telle contraction de la veine porte, que la lumière du vaisseau disparaît presque.

Thompson [2] a étudié les modifications de calibre présentées par les veines du membre inférieur chez le chien et chez le lapin, sous l'influence de l'excitation du nerf sciatique, et a constaté que les veines superficielles subissent alors un resserrement qui persiste quelque temps après que l'excitation a cessé ; il a vu aussi que les veines de la paroi abdominale chez le lapin se contractent par l'excitation de la moelle cervicale, au-dessous de la deuxième racine. Ces résultats ont été confirmés par F. W. Bancroft [3] qui, dans un travail fait sous la direction de W. T. Porter, a étudié les mouvements des veines du membre inférieur chez le chat et le lapin sous l'influence des excitations du nerf sciatique et qui a déterminé avec beaucoup de soin les origines médullaires de ces fibres motrices des veines.

Les expériences de Bayliss et Starling [4] et celles de Cavazzani et Manca [5] concernent, comme celles de Mall, l'innervation de la veine porte. Les auteurs anglais, après avoir mis la veine splénique sectionnée en rapport avec un manomètre pour suivre les variations de la pression latérale dans la veine porte et cherchant d'où arrivent aux splanchniques les filets constricteurs dans cette veine, excitent les racines de la moelle dorsale ; cette excitation, quand elle s'applique aux racines comprises entre la troisième et la neuvième principalement, amène l'élévation de la pression. Il faut donc admettre qu'il existe dans ces racines des nerfs vaso-constricteurs pour le système porte.

Cavazzani et Manca ont employé une méthode toute différente ; ils ont établi une circulation artificielle d'eau salée dans le système porte, l'aorte ayant été préalablement liée dans le thorax, ainsi que la veine cave, au-dessus de l'embouchure des veines rénales ; une canule est, d'autre part, introduite dans la veine cave près du cœur, du côté du foie, de telle sorte que l'on puisse mesurer aisément le liquide qui s'écoule de ce

(1) Mall, Die motorischen Nerven der Portalvene (*Arch. für Physiol.*, 1890, suppl. Bd); Der Einfluss des Systems der Venaportæ auf die Vertheilung des Blutes (*Ibid.*, 1892, p. 409).

(2) W. H. Thompson, Ueber die Abhängigkeit der Gliedervenen von motorischen Nerven (*Arch. für Physiol.*, 1893, p. 102).

(3) F. W. Bancroft. The vasomotor nerves of the hind limb (*Amer. Journal of physiol.* I, p. 477-485, 1898).

(4) W. M. Bayliss and E. H. Starling, On the origin from the spinal cord of the vaso-constrictor nerves of the portal vein (*Journal of physiol.*, XVII, p. 120-128, 1894).

(5) E. Cavazzani et G. Manca, Contributo allo studio della innervazione del fegato. I nervi vasomotori delle diramazioni portali epatiche (*Arch. per le scienze mediche*, XVIII, p. 427-448, 1894).

[E. GLEY.]

viscère. Ces deux physiologistes ont vu d'abord que l'asphyxie détermine le rétrécissement des rameaux portes, effet qui disparaît si l'on a sectionné le nerf splanchnique droit; l'excitation directe de ce nerf diminue d'ailleurs, en règle générale, l'écoulement. Au contraire, l'excitation de l'un des nerfs vagues provoque la dilatation des vaisseaux du système porte; deux fois seulement sur quatorze cette excitation a donné lieu à un phénomène de vaso-constriction. De leurs recherches, Cavazzani et Manca ont conclu que les nerfs constricteurs de la veine porte s'engagent dans le splanchnique et que les dilatateurs passent par les pneumogastriques, encore que cette répartition ne soit pas tout à fait absolue.

François-Franck ([1]) ne considère pas la méthode des expérimentateurs italiens comme suffisante pour que les résultats acquis puissent être, sans plus de recherches, tenus pour absolument sûrs. Il confirme d'ailleurs lui-même ([2]), au moyen de l'exploration volumétrique du foie associée à la mesure de la pression latérale dans l'artère hépatique ou dans la veine porte, le fait matériel de l'augmentation de pression dans le segment hépatique de cette veine sous l'influence de l'excitation du bout périphérique d'un nerf splanchnique; et il prouve que l'on peut dissocier assez aisément les effets vaso-constricteurs artériels intra-hépatiques des mêmes effets veineux.

On peut donc admettre comme démontrée l'existence de nerfs constricteurs de la veine porte et de ses branches intra-hépatiques et de leur origine dans la moelle dorsale. Ce même vaisseau reçoit probablement aussi des filets dilatateurs (Cavazzani et Manca).

Ce n'est évidemment pas là une particularité du système porte. Les autres veines doivent avoir leurs nerfs moteurs. Les recherches de Thompson et celles de Bancroft sur les veines superficielles du membre inférieur ont déjà été mentionnées plus haut. Ranvier ([3]), par une expérience très simple, a établi l'existence de nerfs constricteurs dans les veines de l'oreille du lapin. Cependant Ph. Knoll ([4]) soutient que le système vaso-moteur des veines de la grande circulation n'est pas influencé par les excitations réflexes ou asphyxiques du centre vaso-moteur bulbaire.

3° Nerfs sensibles des veines.

Enfin les veines n'auraient-elles pas, comme les artères, leurs nerfs sensitifs? D'expériences pratiquées sur la veine saphène du chat, Welikij ([5]) a conclu que la forte contractilité de ce vaisseau, à l'état

([1]) *Arch. de physiol.*, 5e série, VIII, p. 908 et 912, 1896.
([2]) *Ibid.*, p. 933-935.
([3]) *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 7 janvier 1895.
([4]) *Arch. für die ges. Physiol.*, LXVIII, p. 71-87, 1898.
([5]) *Protoc. der Gesellsch. der Naturf. und Aerzte in Tomsk*, 1895 (en russe). Analysé in *Hermann's Jahresb. der Physiol.*, N. F., IV, p. 54 et 70, 1896.

normal, dépend en partie de réflexes transmis aux centres vaso-moteurs par des filets sensibles. Ainsi le tonus veineux serait sans doute entretenu, partiellement au moins, par des excitations sensitives venues des parois mêmes des veines. On peut se demander si l'origine de ces excitations ne devrait pas être cherchée dans les changements de pression qui se produisent à l'intérieur de ces vaisseaux, comme des artères, et par lesquels, nous l'avons vu, l'excitabilité des nerfs sensitifs de ces dernières est mise en jeu. La question, en tout cas, mérite d'être étudiée.

Conséquences physiologiques et déductions pathologiques. — L'intérêt de ces faits ne tient pas seulement à leur signification propre, mais aussi à leur portée; car on peut légitimement penser maintenant que la détermination d'autres nerfs suivra plus ou moins vite ces premières recherches et que la topographie de l'appareil nerveux des veines sera peu à peu établie, comme l'a été celle des appareils nerveux artériels.

Par contre, il est à prévoir que nos idées sur la genèse et sur le développement d'un grand nombre de phénomènes vaso-moteurs se modifieront en partie. Gley a déjà été amené à remarquer [1] que c'est à tort peut-être que l'on considère les variations de la pression du sang dans les veines, inverses de celles de la pression intra-artérielle, comme étant toujours et nécessairement passives pour des raisons d'ordre mécanique; et qu'il pourrait au contraire se faire que, en vertu d'un mécanisme nerveux associé, au moment même où survient une élévation de la pression artérielle, dans un réseau plus ou moins étendu, par vaso-constriction d'origine centrale, il se produisît une chute de la pression veineuse par relâchement des parois des veines sous une influence nerveuse dilatatrice. De même l'excitation des vaso-dilatateurs artériels pourrait être sinon constamment, du moins dans des circonstances variées, fonctionnellement associée à la mise en jeu des vaso-constricteurs veineux.

S'il en était ainsi, on conçoit aisément que le sens et les effets des diverses réactions vaso-motrices se trouvent changés, si le fonctionnement des appareils nerveux des deux sortes de vaisseaux cesse de présenter cette harmonique opposition. Que, par exemple, au moment où un réseau artériel se dilate, les veines se relâchent aussi, il est clair que les effets de la vaso-dilatation artérielle ne se produiront guère et l'activité d'un organe, d'une glande, par exemple, en sera d'autant diminuée; ou bien que, quand la pression s'élève dans une artère, elle s'élève aussi dans les veines correspondantes par suite d'un resserrement actif des parois de ces vaisseaux, des troubles circulatoires en résulteront sans doute; le premier à craindre sera l'exagération du travail du cœur, à moins que la

[1] Voy. L. Camus et E. Gley. Recherches concernant l'action de quelques substances toxiques sur les vaisseaux lymphatiques (*Arch. de pharmacodynamie*, I, p. 487-511, 1895).

[E. GLEY.]

constriction des veines, plus forte que le resserrement artériel, ne détermine le reflux du sang en amont et par suite la distension passive des artères. Cette supposition montre qu'il faudra tenir compte des cas où les deux appareils nerveux, fonctionnant dans le même sens, n'auront pas une activité d'égale valeur ou d'égale durée. On conçoit, en effet, que, si l'excitation de l'un des deux systèmes vaso-moteurs dure plus longtemps que celle de l'autre, cette condition suffise pour que des troubles circulatoires se produisent. Mais un autre cas peut se présenter, et c'est le plus simple d'ailleurs, celui du fonctionnement isolé de l'un des deux appareils; d'autres inconvénients sont alors possibles; ainsi, les vaso-constricteurs veineux agissant seuls, il surviendra certainement de la congestion avec stase.

Des expériences que l'on ne tardera sans doute pas à entreprendre permettront apparemment de résoudre d'une façon sûre ces diverses questions qu'il est seulement possible, à l'heure présente, de poser théoriquement. Dès maintenant, cependant, on est amené à penser que la complexité des réactions vaso-motrices s'accroît encore : ce ne sont plus seulement les resserrements et les relâchements artériels directs et réflexes, les dilatations artérielles ou veineuses, passives ou actives pour les artères, passives pour les veines, qui sont à considérer; ce sont aussi les constrictions et les dilatations actives, directes ou réflexes, des veines et les effets multiples des diverses associations ou dissociations qui peuvent résulter de l'activité synergique ou antagoniste des deux systèmes vaso-moteurs, artériel et veineux.

CHAPITRE III

De même que les veines, les vaisseaux lymphatiques ont une innervation que l'on commence d'étudier. Cette étude conduira sans doute à l'explication de faits pathologiques restés assez obscurs. Il importe, toutefois, de remarquer immédiatement que les explications auxquelles on arrivera seront à coup sûr plus complexes que celles des troubles vasculaires proprement dits. C'est que les troubles dépendant complètement ou en partie de la circulation lymphatique ne sont pas attribuables uniquement aux variations de calibre des vaisseaux où circule la lymphe; un autre facteur doit entrer ici en jeu, et c'est la quantité même de la lymphe; car celle-ci peut varier dans une grande mesure, et il ne s'agit pas, comme pour le sang, de différences de répartition du liquide dans les diverses portions du système lymphatique; mais il s'agit bien de différences dans la quantité absolue du liquide circulant, la lymphe étant produite en plus ou moins grande quantité. Que l'on suppose un accroissement de production; en quelle relation ce phénomène est-il avec le désordre morbide, bien connu sous le nom d'œdème? Dans la genèse des troubles que l'on peut rattacher à la circulation lymphatique n'interviennent donc pas seulement des processus mécaniques d'ordre neuro-musculaire, mais aussi des phénomènes physico-chimiques, pour autant que la production de la lymphe dépend de causes de cet ordre.

Celles-ci ne seront d'ailleurs pas étudiées dans cet article où l'on n'a à traiter que des phénomènes vasculaires proprement dits.

I. — CONTRACTILITÉ DES VAISSEAUX LYMPHATIQUES

Ces vaisseaux possèdent la propriété de se contracter. Dès 1622 Aselli avait remarqué que les chylifères, qu'il venait de découvrir, disparaissent sous l'influence de l'exposition à l'air; c'est une observation dont il est facile de vérifier l'exactitude en ouvrant l'abdomen et en examinant le mésentère d'un chien en digestion. Haller, au moyen d'irritants chimiques portés directement sur les cordons lymphatiques, les fit se contracter. Schreger, Lauth, Bowmann et Todd [1] obtinrent le même résultat en se servant d'excitations mécaniques. Colin observa des contractions rythmiques des chylifères chez les grands ruminants. Quelques expé-

[1] Cités par H. Milne-Edwards. Voy. l'indication bibliographique suivante.

riences ont été faites aussi sur des cadavres de suppliciés et ont montré la contractilité du canal thoracique de l'homme (1).

II. — INFLUENCE DU SYSTÈME NERVEUX SUR LES VAISSEAUX LYMPHATIQUES

Cette contractilité des vaisseaux lymphatiques doit se manifester à l'état normal sous des influences diverses, sous des influences nerveuses en particulier. La possibilité d'une relation du canal thoracique avec le système nerveux a été indiquée en 1824 par Lauth en ces termes (2) : « Le canal thoracique est entouré d'un plexus nerveux fourni par l'intercostal, de sorte qu'il ne répugne pas, ce me semble, d'y admettre des filets nerveux qui ont nécessairement dû échapper aux yeux des anatomistes, à raison de leur extrême ténuité. » Les recherches de Quénu et Darier (3) sur le canal thoracique du chien ont établi la réalité d'un plexus nerveux que ces auteurs ont suivi jusque dans la paroi du canal. Les terminaisons nerveuses et leur rapport avec les fibres musculaires restent cependant à découvrir.

Les physiologistes n'en avaient pas moins supposé déjà l'existence de nerfs se rendant aux vaisseaux lymphatiques, avec autant et plus de raison que Stilling en 1840 avait supposé l'existence des nerfs vaso-moteurs. C'est ainsi que Claude Bernard, s'appuyant sur le fait de la réplétion des sacs lymphatiques chez les grenouilles curarisées, n'hésitait pas à écrire : « Il semble y avoir dans tous les vaisseaux, lymphatiques ou sanguins, une sorte de *tonus* que de nombreuses influences peuvent modifier et pour l'étude duquel nous aurons à tenir compte des vaso-moteurs constricteurs et des vaso-moteurs dilatateurs, aussi bien lymphatiques que sanguins (4). »

1° Démonstration de l'existence de nerfs vaso-moteurs lymphatiques.

Les premières recherches physiologiques concernant l'influence du système nerveux sur les conduits lymphatiques paraissent bien être celles de P. Bert et Laffont (5). Ceux-ci constatèrent *de visu* que l'excitation

(1) On trouve l'exposé de toutes ces observations et d'autres encore dans Milne-Edwards, *Leçons sur la physiol. et l'anat. comparées*, t. IV, p. 447, 508 et suiv., 578, Paris, 1859.
(2) E.-F. Lauth, *Essai sur les vaisseaux lymphatiques*, Thèse de Strasbourg, 1826.
(3) E. Quénu et J. Darier, Note sur l'existence d'un plexus nerveux dans la paroi du canal thoracique du chien (*Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 30 juillet 1887, p. 529).
(4) Cl. Bernard, *Leçons de physiol. opérat.*, Paris, 1879, p. 390.
(5) P. Bert et M. Laffont, Influence du système nerveux sur les vaisseaux lymphatiques (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, XCIV, p. 739, 13 mars 1882).

électrique des nerfs mésentériques resserre les chylifères et que celle des splanchniques les dilate au contraire. Ils virent aussi l'excitation du bout périphérique d'un pneumogastrique donner lieu d'abord à une dilatation fugace qui faisait place ensuite à un rétrécissement durable. Sur des animaux curarisés, l'excitation des nerfs mésentériques produirait plutôt la dilatation. Ces phénomènes de constriction ou de dilatation des vaisseaux lymphatiques seraient indépendants de l'état de réplétion ou de vacuité de ces vaisseaux. Chez quelques gros animaux (âne, cheval), l'excitation du bout périphérique du nerf trijumeau fait saillir les lymphatiques de la lèvre supérieure sous la muqueuse, les dilate par conséquent.

Il faut sans doute attribuer à l'insuffisante précision de la méthode employée par P. Bert et Laffont le peu d'attention qu'on accorda à leurs observations [1]. La question a été soumise, il y a quelques années, à une étude méthodique par L. Camus et E. Gley [2].

Ces physiologistes ont étudié séparément les mouvements de la citerne de Pecquet et ceux du canal thoracique chez le chien, enregistrant à la fois ces mouvements et les variations de la pression du sang dans l'aorte et dans la veine jugulaire. Ils ont constaté que l'excitation faradique du bout périphérique d'un nerf splanchnique amène presque toujours la dilatation de la citerne; celle-ci, sorte de réservoir à parois contractiles, peut donc se relâcher par l'action de filets nerveux qui sont contenus dans le tronc du splanchnique. D'autre part, l'excitation du sympathique thoracique, immédiatement au-dessous du ganglion étoilé, provoque le relâchement du canal thoracique et, par suite, un écoulement plus rapide du liquide qui y est contenu. Dans quelques rares cas, c'est un ralentissement de l'écoulement, c'est-à-dire une constriction des parois du canal qui a été observée; de même, on peut quelquefois, mais très rarement, voir la citerne de Pecquet se contracter sous l'influence de l'excitation du splanchnique. En somme, le sympathique thoracique et le splanchnique contiennent des filets constricteurs et des filets dilatateurs, mais ces derniers sont tout à fait prédominants, soit parce que leur excitabilité est plus grande, soit parce que leur nombre est plus grand.

L. Camus et E. Gley [3] ont encore mis en évidence l'action de ces nerfs d'une autre façon. Ils ont, par l'asphyxie, provoqué la constriction du canal thoracique et de la citerne de Pecquet, comme de tout réservoir contractile, comme des vaisseaux sanguins; ce sont d'abord, on le voit, les centres vaso-constricteurs qui, sous l'influence du sang asphyxique, entrent en activité. Quand on prolonge l'asphyxie, à la constriction suc-

(1) Les expériences ultérieures de Lewacheff (*Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, CII et CIII, 1886) sont relatives à l'influence des nerfs vaso-moteurs sur la production de la lymphe dans le membre inférieur ou dans la langue et ne concernent pas les mouvements des vaisseaux lymphatiques.

(2) *Arch. de physiol.*, 5e série, VI, p. 454, 1894, et VII, p. 501, 1895.

(3) Influence du sang asphyxique sur la contractilité du canal thoracique (*Arch. de physiol.*, 5e série, VII, p. 328-334, 1895); Recherches concernant l'action de quelques substances toxiques sur les vaisseaux lymphatiques (*Arch. de pharmacodynamie*, I, p. 487-511, 1895).

[E. GLEY.]

cède un relâchement, ainsi qu'il arrive pour les autres réservoirs contractiles, vessie, canal cholédoque, etc. Plusieurs substances toxiques agissent non moins énergiquement sur les vaisseaux lymphatiques ; ainsi la pilocarpine fait contracter le canal thoracique, l'atropine le dilate ; c'est l'action connue de ces mêmes substances sur l'estomac, l'intestin, la vessie, le canal cholédoque, la vésicule biliaire ; par conséquent, le premier de ces deux corps ralentit l'écoulement de la lymphe et le second l'accélère. Ces effets sont indépendants de l'action de la pilocarpine ou de l'atropine sur la circulation artérielle et veineuse. Or, le mécanisme suivant lequel ces deux substances agissent est le même pour les canaux lymphatiques que pour les autres canaux ou réservoirs contractiles ; la pilocarpine paralyse d'une façon prédominante les fibres nerveuses inhibitoires et l'atropine les fibres motrices ([1]) ; mais Camus et Gley admettent aussi que la pilocarpine excite les filets moteurs (constricteurs du canal thoracique) et que l'atropine excite les fibres inhibitoires, amenant ainsi le relâchement des parois. Le curare provoque aussi le relâchement des parois du canal thoracique. Quand, avant d'injecter la pilocarpine ou l'atropine, on a profondément chloralisé l'animal en expérience, ces deux substances ne produisent plus leur effet.

Enfin, ces auteurs ([2]) ont montré que les excitations sensitives (excitation du bout central d'un nerf sensible, tel que le sciatique, ou d'un nerf sensible sympathique) provoquent, par action réflexe, la dilatation du canal thoracique. Ces excitations se transmettent à des régions médullaires qui jouent le rôle de centre pour les nerfs du canal thoracique, comme pour les nerfs des artères et des veines. Il est intéressant de remarquer que ces excitations, comme les excitations directes des troncs nerveux qui contiennent des filets vaso-moteurs lymphatiques, mettent surtout en jeu les nerfs dilatateurs. C'est presque toujours l'accélération de l'écoulement que l'on obtient.

Ainsi on peut considérer comme établie l'existence de vaso-moteurs lymphatiques. Il faudrait déterminer maintenant les régions médullaires d'où émanent ces nerfs et le rôle de ces centres par rapport à la circulation de la lymphe.

2° Conséquences physiologiques et déductions pathologiques.

Il est clair que, si les vaisseaux lymphatiques d'un territoire organique se resserrent et se dilatent, le débit de la lymphe dans le tronc principal sera diminué ou augmenté. Il est clair que le resserrement ou la dilatation du canal thoracique doit empêcher ou faciliter le cours de la lymphe.

([1]) MORAT, Les poisons antagonistes (*Revue scientifique*, L, p. 97, 23 juillet 1892).
([2]) *Arch. de physiol.*, 5e série, VII, p. 309 et suiv., 1895

Il est évident enfin que si, sous une influence quelconque, la citerne de Pecquet se vide plus ou moins brusquement, elle fera passer une grande partie de la lymphe dans le canal thoracique et qu'inversement, si elle se dilate, il s'écoulera beaucoup moins de lymphe. Aux causes accessoires, bien connues, de la circulation lymphatique, telles que l'influence de la respiration, l'influence des battements de l'aorte, etc., vient donc s'ajouter une cause que l'on ne faisait guère que soupçonner, la contractilité même des conduits dans lesquels circule la lymphe, contractilité régie par le système nerveux (Camus et Gley).

De là il résulte que des influences nerveuses peuvent faire varier la quantité de lymphe dans un territoire donné, comme la quantité de sang. La question est alors de savoir si des troubles fonctionnels du système nerveux vaso-moteur lymphatique peuvent donner lieu à des phénomènes pathologiques, tels que des transsudations plus ou moins étendues, des œdèmes localisés, etc. On ne peut présentement trancher cette question par des raisons positives, d'ordre expérimental. Mais on est obligé de remarquer que les changements de calibre des canaux lymphatiques sont loin de constituer le facteur essentiel qui règle l'écoulement de la lymphe. Ce dernier varie surtout avec la quantité de lymphe produite et, par suite, avec la pression sous laquelle ce liquide progresse. Alors que la quantité de sang circulant est à peu près toujours constante et que, par suite, l'écoulement du sang dans une partie organique quelconque ne peut varier que suivant les modifications du calibre des vaisseaux de cette partie, il n'en va pas ainsi pour l'écoulement de la lymphe. Celle-ci est, en effet, produite en plus ou moins grande quantité dans les tissus; de là des variations de débit considérables. En fait, le cours de la lymphe dans le canal thoracique est d'abord, et probablement d'une façon principale, réglé par la production même de la lymphe.

Celle-ci dépend-elle seulement de variations dans la filtration du plasma sanguin et, par suite, de conditions relatives à la pression capillaire et à la pression osmotique des liquides intra-capillaires et interstitiels, c'est-à-dire de conditions purement physiques? ou bien d'autres facteurs interviennent-ils dans ce phénomène, la perméabilité de la paroi endothéliale, l'activité des cellules endothéliales elles-mêmes, c'est-à-dire des facteurs d'ordre physiologique? Toute la théorie des œdèmes se trouve profondément changée, suivant que l'on prend parti pour l'une ou l'autre de ces deux grandes opinions. On sait quelle importance nouvelle ont donnée à ces questions les recherches de Heidenhain [1] et ses idées sur la « sécrétion » de la lymphe par l'endothélium vasculaire [2], les critiques

[1] *Arch. für die ges. Physiol.*, XLIX, p. 209, 1891; LVI, p. 579, 1894; LXII, p. 520, 1895.

[2] Si la production de la lymphe se ramenait réellement à une sécrétion, ne fût-ce qu'en partie, il faudrait se demander si elle n'est pas sous la dépendance de nerfs sécréteurs. Et s'il en était ainsi, il y aurait lieu de rechercher en quelle mesure les troubles de cette innervation sécrétoire pourraient occasionner des phénomènes pathologiques.

[*E. GLEY.*]

que ces idées ont soulevées, les expériences de contrôle qu'elles ont provoquées, les travaux qu'elles ont suscités, bref, l'étendue et la valeur du mouvement scientifique qu'elles ont créé. Nos connaissances relatives à la transsudation, à la résorption, au mécanisme des hydropisies, aux œdèmes, se sont, depuis lors, singulièrement développées et approfondies ([1]).

Quel que soit cependant l'intérêt de toutes ces questions, leur exposé ne serait pas ici à sa place. C'est un chapitre d'un tout autre ordre qu'il faudrait ouvrir, traitant *des influences qui régissent la production de la lymphe.*

([1]) On trouvera un bon exposé général et critique de la question de la formation de la lymphe et des questions connexes de physiologie et de physiologie pathologique dans les ouvrages suivants : S. M. Lukjanoff, *Grundzüge einer allg. Pathol. des Gefäss-Systems*, Leipzig. 1894, 17e, 18e et 19e leçons ; R. Tigerstedt, *Lehrbuch der Physiol. des Menschen*, Leipzig. 1897, Bd I, p. 333-340 ; E. A. Schäfer, *Text-book of physiology*, Edinburgh and London, 1898. t. I, p. 285-310 (*The production and absorption of lymph*, by E. H. Starling) ; W. S. Lazarus-Barlow, *Manual of general pathology*, London, 1898. chap. VI, p. 185-256.

LES DÉSORDRES DE LA CIRCULATION DANS LES MALADIES

Par A. CHARRIN

Professeur remplaçant au Collège de France. — Médecin des hôpitaux.

LES CONGESTIONS EN PATHOLOGIE

CHAPITRE PREMIER

LA CONGESTION — GÉNÉRALITÉS

Apport et départ du sang. — Rupture de l'équilibre. — Accidents ou modifications conséquences de cette rupture. — Causes, mécanismes des hyperémies; causes physiques, chimiques, anatomiques, irritatives, etc.

Influence du névraxe, des vaso-moteurs. — Rôle du cœur. — Congestions passives; congestions actives. — Multiplicité des causes. — Variété des types, des formes de la congestion.

La rupture de l'équilibre entre l'apport du sang dans un organe, dans un tissu, et la dépense, le départ de ce sang, constituent la condition pathogénique de la congestion; l'hyperémie, l'afflux excessif du contenu des canaux capillaires se réalisent sans qu'il y ait extravasation, sans que ce contenu cesse d'être inclus dans l'arbre circulatoire.

Tantôt cette richesse sanguine plus considérable implique l'idée d'une vascularisation plus active, d'une impulsion plus énergique; les phénomènes se passent surtout dans la sphère artérielle. Tantôt il s'agit d'un processus plus lent, d'un engorgement, d'une stase; c'est l'élément veineux qui principalement intervient; dans ce cas, le désordre circulatoire est plutôt chronique, passif, tandis que, dans l'autre, il se montre plus souvent aigu, actif.

Ces troubles divers font naître une série de modifications dans la zone envahie, zone plus ou moins étendue, mais n'excédant pas ordinairement un certain nombre de territoires vasculaires ou nerveux; la congestion générale demeure, en effet, chose inouïe. — Le volume, le poids des viscères augmentent; la coloration se fonce; les capillaires se dilatent,

dessinant çà et là des aspects singuliers, comme les étoiles de Verheyen de la surface rénale; les vaisseaux élargis sont quelquefois allongés, flexueux; les globules sont abondants, serrés les uns contre les autres; fréquemment, en particulier si le phénomène remonte à plusieurs jours ou à plusieurs semaines, une transsudation, conséquence de cette distension, se produit plus ou moins vite.

C'est à cette transsudation, à cet œdème aussi bien qu'à cet élargissement des capillaires, qu'à cet afflux sanguin, que sont attribuables les augmentations de poids, de consistance, les perturbations apportées dans le fonctionnement d'un organe.

Parfois, la température locale augmente, comme on l'a noté pour le cerveau, pour le foie, à l'heure des apoplexies ou des accidents de la lithiase biliaire, etc.; parfois, la sensibilité s'aiguise, les douleurs apparaissent, des troubles sécrétoires, fonctionnels se développent. Ces troubles évidemment varient suivant la région, suivant les viscères, suivant les zones; l'oxygénation, par exemple, se ressent directement de l'encombrement sanguin intra-pulmonaire; les échanges, les mutations nutritives subissent les effets d'une stase prolongée dans le tissu conjonctif.

Si on réduit le mouvement vital à ses derniers éléments, à ses phases primordiales, on reconnaît qu'il comporte des phénomènes d'apport suivis de processus d'assimilation, plus tard d'un entraînement des déchets. Or, il est clair que l'arrivée du sang, que son départ, que sa vitesse, que son abondance, etc., influencent notablement ces échanges; partant, il devient manifeste que la réplétion des capillaires fait sentir son action.

On peut voir se développer une simple fluxion collatérale ou compensatrice, celle qui en particulier coïncide avec une anémie locale, juxtaposant ainsi deux changements disparates. — Obstruez une artère, une veine; promptement, en arrière de cette obstruction, les tissus reçoivent une quantité exagérée de liquide hématique, quantité proportionnelle, pour une part, à l'importance de la branche oblitérée, au nombre, au siège, à la proximité ou à l'éloignement des anastomoses; en aval, au contraire, ces tissus sont soudainement insuffisamment irrigués : une ligature, une thrombose, une embolie, une compression, une endartérite, etc., plus ou moins rapidement, quelquefois avec lenteur, réalisent ces conditions.

Ubi irritatio, ibi fluxus. — Cette proposition, aussi ancienne que conforme à la vérité, indique toute une autre catégorie de congestions, dont les plus simples sont celles que réalisent les applications, au niveau de la peau, soit de la chaleur, soit des liquides, des pâtes, des principes irritants. On peut imaginer bon nombre d'éléments étiologiques, spécialement un exercice trop prolongé limité à un organe donné, la présence d'un corps étranger, le passage d'un élément spécial, de la cantharide, au travers du rein, spécialement encore l'inhalation de vapeurs brûlantes, l'intervention d'un purgatif énergique, etc.; en un mot, une série

de causes, de conditions, d'agents se montrent propres à engendrer ces hyperémies.

Il est permis de rapprocher de ces phénomènes ceux qui se produisent à l'heure des décompressions plus ou moins brusques, principalement dans les cas de thoracentèse, de paracentèse, dans des circonstances professionnelles; tels sont les troubles observés chez les scaphandres, chez les aéronautes, chez quelques alpinistes, bien que la lenteur de l'ascension, à s'en rapporter à des expériences de Regnard, soit un excellent préservatif par suite d'une sorte d'accoutumance ou d'adaptation à des milieux progressivement différents.

Le sang chassé de tout un territoire du revêtement cutané envahi par l'eczéma, lésé par des brûlures, s'accumule dans les régions profondes; il provoque, dans ces couches, un afflux considérable qui met en lumière les lois du balancement des deux circulations externe et interne, superficielle ou cachée. — A ce groupe appartiennent, à quelques égards, les congestions supplémentaires, avant tout celles qui se localisent à la surface.

Le principe irritant, organisé ou non, détermine un mouvement fluxionnaire en impressionnant les cellules fixes du tissu conjonctif, les vaisseaux, surtout l'endothélium dont Ziegler a décrit les rapides modifications : la chimiotaxie entre en scène.

Toutefois dans cette catégorie apparaît un élément qui domine la plupart de ces modifications vasculaires, l'élément nerveux, le système vaso-moteur; Virchow, Cl. Bernard, Goltz, Vulpian, Putzeys, Huizinga, Masius, Vanlair, Dastre, Morat, François-Franck, etc., ont placé en évidence les actions de ces appareils, actions centrales ou périphériques, directes ou réflexes, vaso-dilatatrices primitives ou secondaires succédant aux effets de resserrement; c'est ainsi que, dans la rate, la fluxion est beaucoup plus intense, si, avec Bochefontaine, on sectionne les plexus, au lieu de lier simplement la veine, à la manière de Moreau.

Il est clair qu'il convient de tenir pour considérable la part qui revient au myocarde, à son éréthisme, dans les hyperémies actives, aiguës, à son affaiblissement dans les formes passives, torpides; il est clair qu'il faut, en outre, ajouter de l'importance à l'influence des veines dilatées, des valvules en défaut, des artères sclérosées, aussi bien qu'à celle d'une élasticité compromise ou des vaso-moteurs en souffrance; toutes ces conditions sont propres à diminuer la force de propulsion, la *vis a tergo*, à conduire aux stases, etc.

D'ailleurs, dans la genèse de ces accidents interviennent des causes de divers ordres, causes mécaniques ou chimiques, physiques ou toxiques, infectieuses ou diathésiques, externes ou internes, etc.; ces causes engendrent des congestions les unes légères, les autres graves allant jusqu'à l'hémorragie, des congestions qui tantôt se résolvent, tantôt évoluent pour aboutir à l'inflammation, aux dégénérescences, etc. En somme, si, d'un côté, les éléments propres à faire apparaître ces désordres circulatoires,

ces afflux sanguins, sont nombreux et polymorphes, d'un autre côté les types, les formes de ces fluxions sont également multiples et variés. Il ne faut pas, en effet, compter uniquement avec la nature, avec l'intensité, la durée d'application, le mode d'intervention de ces éléments étiologiques; il convient aussi de prendre en considération l'espèce, l'appareil impressionnés, la puissance de réaction des tissus, etc.

CHAPITRE II

LES CONGESTIONS LOCALISÉES — CONGESTIONS DES APPAREILS

Fréquence des congestions viscérales. — Congestions rénales. — Les trois parties du rein. — Désordres fonctionnels conduisant à l'auto-intoxication. —— Fréquence, importance des congestions hépatiques. — Congestion du foie dans l'infection; son rôle; ses causes. — Congestion du foie dans les diathèses, dans le diabète, dans la goutte. — Congestion du foie dépendant d'une exagération de quelques activités fonctionnelles. — Troubles humoraux. — Congestion du foie chez les cardiaques; causes secondes. — Organisation du tissu fibreux; dégénérescences diverses. — Congestion du foie et système nerveux; réflexes; réactions nerveuses. — Le foie et le rein. — Multiplicité des causes capables de provoquer l'hyperémie du parenchyme hépatique. —— La congestion et le fonctionnement des glandes. —— Congestions de la rate. — La rate et le foie. — La rate et l'infection. — Les défenses de l'organisme; la phagocytose; les humeurs. — Rôle des toxines. — La fièvre. — La rate et le foie. — Le sang et la rate; les anémies. —— Corps thyroïde, capsules surrénales : congestion et fonctionnement excessif. —— Les hyperémies du tube digestif. — Les infections. — Les intoxications. — Rôle éliminateur de l'intestin; protection de l'économie. — Hyperémies diverses du réseau abdominal. — Actions variées; nerf de Cyon. — Synergies glandulaires. — La paracentèse. — Actions réciproques. —— Congestions thoraciques; prédominance des hyperémies pulmonaires sur celles du myocarde. —— Hyperémie et tissu musculaire; la fatigue; l'exercice. —— Congestions du poumon : leurs symptômes. — Rôle des agents physiques; maladie de Woillez. — Rôle des maladies du viscère; la tuberculose; la tuberculine. — La réaction de Koch; son défaut de spécificité; expériences de Buchner. — Processus toxiques. — Mécanismes réflexes. — Intervention des affections abdominales; maladie de Potain. —— Les épanchements pleuraux. — La thoracentèse; hyperémies *ex vacuo*. —— Localisations des congestions. — Rôle des séreuses. —— Participation de l'infection. — Les fluxions diathésiques. — Les variations thermiques; les vapeurs, les éléments irritants, odorants, les émotions causes d'hyperémies diverses.

Réactions nerveuses; actions des centres réflexes partis des viscères, des muqueuses, du nez, du pharynx, de l'endocarde, de l'endartère, etc. —— Actions circulatoires compensatrices; grande et petite circulation. —— Congestions passives; les stases; le cœur; les apoplexies du poumon. —— Congestions des centres nerveux, du cerveau, de la moelle; multiplicité des causes. — Congestion des hémisphères; formes cliniques. — Actions des centres sur les hyperémies des tissus, des viscères; actions réflexes sur ces centres : réciprocité. —— La congestion menstruelle : pathogénie toxique. — Congestion bulbaire. —— Congestion médullaire; centres de la

moelle. — Modifications circulatoires nerveuses et désordres morbides; phénomènes physiologiques. — Hyperémie des nerfs périphériques. —— Congestion de la peau; influence des substances toxiques, des sécrétions microbiennes, des bactéries. — Congestions facilitant l'infection. —— Irritations nerveuses; hyperémies réflexes. — Expériences de Nothnagel, de Löwe, de Vulpian. —— Intervention des centres, des nerfs, des états névropathiques. —— Congestions des extrémités. — Érythromélalgie; ses caractères : douleur, coloration de la peau, intermittence, etc. — Troubles sécrétoires. —— Influence des variations des circulations superficielle ou profonde sur la fièvre, les échanges, etc. —— Le frisson; son rôle. —— La révulsion. —— Congestion et inflammation. —— Hyperémies périphériques et circulation générale. — Modifications circulatoires dans l'insuffisance aortique. — Les oscillations capillaires. — Les compensations.

Dans tous les viscères il peut se produire une rupture d'équilibre entre l'apport et le départ du sang; c'est ainsi que les congestions du rein, par exemple, ne sont pas chose rare; on les observe au cours des infections, au cours des intoxications d'origine externe ou interne, aux périodes ultimes des maladies de cet organe urinaire, dans les brûlures, dans les affections cutanées, à la suite de certains désordres nerveux vaso-moteurs; on les observe encore comme conséquences des compressions portant sur les veines émulgentes, compressions que peuvent occasionner des tumeurs abdominales liquides ou solides, etc.

Ces congestions, en raison de l'intimité du contact des conduits sanguins et des canaux urinifères, aboutissent à des troubles fonctionnels que Nussbaum, Perls, Overbeck, Weisselsberg, etc., ont nettement mis en évidence : l'albuminurie peut en résulter.

Des conditions contraires, telles que l'anémie rénale engendrée par l'obstruction pathologique ou voulue de l'artère, provoquent des accidents analogues; dans ce sens agit également la rétention des principes urinaires, ainsi que le prouve la ligature de l'uretère : on doit à von Platters, à Max Hermann, à Zielonko des expériences plaçant en lumière l'influence de ces oblitérations artérielles ou urétériques.

Les stases passives, les engorgements veineux dépendant d'un affaiblissement cardiaque, d'une cachexie, d'une dyscrasie, de l'athrepsie, d'après Parrot, d'une série de causes propres à engendrer des thromboses, tous ces éléments conduisent, plus rarement que dans le foie, à l'organisation fibreuse; cette organisation atteint exceptionnellement à ce niveau, sous cette unique influence, un développement considérable. On observe là ce qu'on enregistre dans le poumon, à savoir un tissu conjonctif en général peu abondant, en dépit de l'ancienneté des hyperémies.

Ces désordres n'en mettent pas moins en lumière l'action du cœur sur le rein, comme les hypertrophies du brightisme révèlent celle du rein sur le cœur.

Il est à peine besoin de faire remarquer les conséquences désastreuses, pour l'économie entière, de pareils troubles circulatoires. — Ces congestions modifient la composition de l'urine; non seulement l'albumine parfois apparaît, mais l'urée, les sels, les matières extractives, les prin-

[A. CHARRIN.]

cipes colorants, le chlore, l'acide phosphorique assez souvent varient; le sang, l'hématurie s'ajoutent de temps à autre à ces variations; par-dessus tout la perméabilité du tissu appréciée en examinant la sortie de médicaments ou des couleurs d'aniline, en mesurant la toxicité de cette sécrétion, se trouve compromise.

En me basant sur l'embryogénie, sur le développement, sur l'anatomie comparée, sur l'histologie, sur la physiologie, j'ai montré qu'on pouvait distinguer dans le rein trois parties : en premier lieu les tubes collecteurs, sortes de canaux excréteurs rappelant le cholédoque, le conduit de Stenon, de Wirsung, en second lieu les tubuli contorti, véritable réseau glandulaire, enfin les glomérules organisés en vue de la filtration facilitée et par l'enroulement des anses et par le double système porte environnant. Or, on conçoit sans peine combien les fluctuations de la pression, de la vitesse, résultats de l'encombrement hématique, sont capables d'influencer l'osmose dans les bouquets glomérulaires, même dans la zone des tubes à épithélium de Malpighi, attendu que nul n'ignore la part qui revient ordinairement à la vaso-dilatation, à l'afflux sanguin dans le fonctionnement des glandes; à ne considérer que le seul facteur rapidité ou lenteur du courant, Runeberg a mis en lumière sa haute importance vis-à-vis du phénomène de l'albuminurie.

Dès lors, comme telles hyperémies modifient le jeu de l'organe dans le sens de l'affaiblissement, comme ordinairement elles créent un obstacle propre à s'opposer dans une mesure variable au passage des poisons multiples que l'urine conduit à l'extérieur, on entrevoit de suite à quel point ces hyperémies favorisent les accidents autotoxiques; ces accidents se traduisent par des troubles respiratoires, nerveux, digestifs, cutanés, circulatoires, par des bronchites, des œdèmes, des congestions pulmonaires, par du délire, du coma, des convulsions, des paralysies, par des entérites parfois ulcéreuses, par des éruptions, par des épanchements dans les séreuses; ils déterminent aussi soit des élévations de pression que la rétention de l'urée, corps éminemment vaso-constricteur, d'après Munk, Stefani, Cavazzani, Chiarruttini, explique en partie, soit des hypertrophies, des dilatations, des dégénérescences du myocarde, etc. Tous les appareils, l'organisme entier, les tissus solides ou liquides, les humeurs, le sang, la lymphe, les sécrétions, peuvent subir les effets de ces principes nuisibles, dont un afflux hématique trop abondant empêche, partiellement au moins, le passage au travers du rein.

A ces mécanismes pathologiques s'ajoutent d'autres perturbations qui dérivent de l'insuffisance de certaines fonctions de ce viscère rénal : ce viscère, comme tendent à l'établir des recherches récentes de Brown-Séquard, de Meyer, etc., semble, en effet, devoir prendre place au rang des glandes internes.

Néanmoins, en dépit de ces troubles, les inconvénients, conséquences des congestions du foie, sont assurément plus considérables que ceux qui reconnaissent pour base des apports sanguins trop intenses au sein du

parenchyme urinaire ou des départs trop restreints du liquide hématique collecté dans ce parenchyme. A elles seules, la fréquence, la durée de ces congestions du foie, leur assurent une prééminence marquée, sans parler de la haute dignité physiologique de cette glande abdominale.

L'infection est de beaucoup la cause la plus fréquente de ces hyperémies; elle intervient par des procédés multiples, dont à coup sûr plusieurs demeurent inconnus. — On peut invoquer, en premier lieu, ce fait, à savoir que dans le foie, ainsi que tendent à l'établir des expériences de Charrin et Duclert, existent des principes favorables à l'évolution des germes; ces principes sucrés ou autres sont recherchés et par les bactéries et par des parasites plus élevés, les coccidies, les grégarines, les amibes, etc., qui acquièrent en pathologie une place de plus en plus étendue. On peut invoquer, en second lieu, cette donnée qui nous apprend que les fermentations intestinales sont généralement accrues durant les pyrexies; or, les produits de ces fermentations, qui échappent à l'action de la muqueuse, se déversent avant tout dans le tissu hépatique destiné à subir leur influence irritative.

A l'aide des toxines, il est, du reste, aisé de réaliser ces congestions, d'actionner la sécrétion biliaire, de faire varier la teneur en glycogène, généralement dans le sens de la diminution, comme l'ont constaté d'Amato, Violla, Charrin, etc. Si ces modifications sont quelque peu intenses ou durables, si ces toxines interviennent d'une manière marquée, à l'hyperémie fait suite la dégénérescence.

Des parasites plus élevés que les bactéries, tænias, psorospermies, etc., sont capables de troubler la circulation hépatique, pour une part, directement, à la façon de corps étrangers; moins souvent que les microbes ces êtres, si on ne les éduque pas, agissent indirectement, par leurs sécrétions; c'est là, d'ailleurs, ce qui distingue la pathogénie des perturbations qui leur sont dues du mécanisme des processus qui relèvent de l'intervention de ces microbes : avec Ostrowsky, j'ai clairement établi et les différences rapprochant et les analogies séparant cette pathogénie de ce mécanisme.

Le foie, au cours des fièvres, reçoit en général une série de germes, plus encore d'éléments toxiques issus de l'intestin, phénomène plus manifeste encore sous certaines latitudes, dans les pays chauds, que dans nos régions; dans le vomito negro, dans le choléra, dans la dysenterie, ces accidents conduisent à des désordres qui dépassent assez fréquemment le stade de congestion pour aboutir à la dégénérescence, parfois à l'abcès. — Il serait facile de faire intervenir, à propos de ces actions climatériques, le rôle de la lumière, de la température, de l'aération sur l'évolution des cellules; nul n'ignore que ces agents atmosphériques sont aptes à influencer la karyokinèse, la disposition, les mouvements des granulations, etc.

On sait qu'il est possible de créer des collections purulentes, tout au moins expérimentalement, sans le secours d'un agent vivant; d'autre

part, nul n'ignore la stérilité relativement commune de ces suppurations du tissu hépatique, stérilité à la vérité qui peut s'expliquer par la disparition des germes sous l'influence soit de l'ancienneté, soit des matières empêchantes, des substances bactéricides ou du défaut partiel d'aliments, etc.; nul n'ignore également que cette glande, en raison des origines intestinales de la circulation porte, est celle qui reçoit la plus grosse part d'éléments irritants : dans ces conditions, on se demande, si, en dehors des infiniment petits, en dehors des amibes, il ne se rencontrerait pas, parmi ces éléments irritants, quelque composé capable d'engendrer d'abord la phase hyperémique pour conduire ensuite à la purulence.

Les causes propres à déterminer dans cet organe un afflux sanguin par trop considérable sont véritablement et nombreuses, et, pour quelques-unes au moins, fort curieuses.

Au cours des infections ce parenchyme travaille à annuler une série de produits issus de la vie des microbes ou de celle des cellules; on connaît, depuis les recherches de Heger, de Schiff, recherches qui remontent à 1875, même au delà, ce rôle anti-toxique du foie. Aujourd'hui, à mesure que nos connaissances relatives aux processus toxiques se sont développées ou plutôt se développent, aujourd'hui nous voyons s'étendre l'importance de ces défenses anti-toxiques; l'histoire des sérums, du corps thyroïde, des capsules surrénales, de l'épithélium intestinal, comme je l'ai prouvé avec Cassin et Levaditi, démontre clairement cette affirmation.

A elle seule, l'hyperthermie occasionne un mouvement fluxionnaire au sein de ce viscère. — On sait, depuis Cl. Bernard, que le sang le plus chaud, en dehors peut-être de celui qui circule dans les parois duodénales, n'est autre que celui des veines sus-hépatiques. Or, à l'état pathologique, on constate une simple exagération de ces données normales; des mensurations pratiquées par d'Arsonval et moi, à l'aide d'un appareil thermo-électrique, le prouvent nettement.

Il est plus que probable que notre ignorance relativement au rôle du foie dans l'histoire des infections est encore considérable; il est plus que probable que cette congestion si fréquente durant ces infections, si régulière au point d'être considérée comme une règle, reconnaît des motifs à peine soupçonnés. — J'ai pu réaliser l'immunité, à la suite de l'ablation de la rate, du corps thyroïde, de l'un des reins, etc.; j'ai échoué, après avoir fortement lésé le parenchyme biliaire; d'autre part, l'énervation de cet organe, la ligature de ses lymphatiques, si j'en crois quelques essais rudimentaires, tendent à faire fléchir la résistance. — Ajoutons que les propriétés vaso-motrices des sécrétions microbiennes, propriétés mises en lumière par le professeur Bouchard, par Gley et Charrin, par Arloing et Courmont, par Doyon et Morat, etc., interviennent dans des mesures variables pour provoquer des flux sanguins.

A la suite des découvertes de Cl. Bernard on a fait jouer un rôle consi-

dérable au parenchyme hépatique dans la genèse du diabète; plus tard on a relégué cette conception au second plan. Actuellement, il semble, en particulier après les expériences de Chauveau et Kaufmann, que la glycosurie puisse dériver d'une action exercée par le pancréas, action indirecte réclamant le concours des centres nerveux, action directe, suivant Laguesse, se produisant en dépit des sections médullaires, aboutissant, dans un cas comme dans l'autre, à une fluxion marquée. — La cellule pancréatique exerce-t-elle cette fonction de glande interne grâce à un ferment glycolytique ou bien à l'aide de composés plus ou moins analogues aux peptones : on ne saurait actuellement le dire.

Une simple exagération fonctionnelle consécutive à une activité digestive excessive, à une alimentation spéciale ou à une intoxication, un changement secondaire à l'introduction d'éléments générateurs de glycogène ou destructeurs de globules rouges, partant formateurs de matières propres à être transformées en pigments de la bile, toutes ces conditions, d'autres avec elles, entraînent des augmentations de volume, parfois de la glycosurie.

En dehors des troubles concernant le sucre, les composants biliaires, la glycogénie, qui a tant d'importance dans la nutrition, dans le mécanisme des opérations physico-chimiques de l'organisme, d'autres modifications humorales peuvent être la conséquence de ces hyperémies de la glande abdominale. — L'urée varie, augmente fréquemment, quelquefois diminue, bien que ces diminutions supposent le plus ordinairement que la phase congestive a fait place aux processus de dégénérescence; l'acide urique subit également des oscillations. Aussi, dans la goutte, il n'est pas rare de constater un accroissement de la matité hépatique, une pesanteur dans l'hypochondre droit, etc., etc. : c'est le foie torpide des auteurs anglais.

L'hémaphéisme, l'urobilinurie sont encore au nombre des accidents, des changements humoraux qui, accompagnant ces perturbations circulatoires, font soupçonner les relations de cet organe avec le sang, avec certains pigments; toutefois, il est nécessaire de formuler des réserves à l'égard de ces deux phénomènes chromatiques, dont la genèse est loin d'être aussi simple que le supposent quelques médecins habitués à trancher trop aisément ces questions si difficiles, si obscures, si complexes.

A vrai dire, au début, il est inouï d'enregistrer ces phénomènes comme ceux qui ont trait à la peptonurie, à la présence des éléments ammoniacaux, à l'apparition, à l'augmentation des acides sulfo-conjugués, aux grandes perturbations digestives; on les observe plutôt lorsque les phases interstitielle ou dégénérative ont remplacé la congestion.

De fait, nous l'avons remarqué, il est peu de viscères dont l'hyperémie passive aboutisse aussi facilement que celle du foie à l'organisation fibreuse, qui tôt ou tard conduit à des infiltrations pigmentaire, granuleuse, graisseuse.

Des irritations préalables dues à l'alcool ou à divers agents, des dispo-

sitions vasculaires particulières, des scléroses artérielles, etc., favorisent ces influences cardiaques, ces asystolies partielles que trahit le pouls jugulaire ou hépatique, que caractérise la dilatation des veines au centre des lobules à périphérie moins colorée : les noms d'Andral, de Wickham Legg, de Bouillaud, de Gendrin, de Murchison, de Friedreich, de Talamon, de Hanot, de Sabourin, de Dumont, etc., se rattachent à cette question.

Il suffirait d'invoquer les changements vaso-moteurs occasionnés par la lithiase biliaire, par la colique hépatique, pour mettre en lumière le rôle du système nerveux, des réactions, des réflexes, dans la genèse de ces fluxions. — Les conduits de la bile, le tissu, les nerfs de l'organe sont capables d'être le point de départ d'une série d'actions qui gagnent les centres pour se réfléchir sur la petite circulation; c'est ainsi qu'en irritant la muqueuse du cholédoque, celle du tube digestif, on détermine une élévation de pression dans les réseaux de l'artère pulmonaire, élévation de pression capable de faire apparaître cette insuffisance tricuspidienne fonctionnelle fréquemment appelée maladie de Potain : si on sectionne tantôt le sympathique, tantôt le vague, on ne tarde pas à préciser les chemins parcourus par ces réflexes, qui parfois provoquent cet accident important et curieux sous l'influence d'un afflux trop abondant du sang dans le parenchyme de la glande abdominale.

Ici, ces réflexes ont pour point de départ cette glande congestionnée; dans d'autres circonstances, des réactions analogues aboutissent à cette glande; elles ont pour origine tantôt le pancréas, comme le démontrent les innombrables recherches relatives au diabète, tantôt d'autres départements de l'économie.

Conformément à nos remarques, l'estomac atteint de gastralgie, de gastrite, de dilatation, provoque des hyperémies hépatiques, soit par un processus indirect, nerveux, soit en obligeant cet organe à se surmener; on sait les notions importantes dues au professeur Bouchard relativement à la fréquence des hypertrophies du foie chez les dyspeptiques; ces gros foies occasionnent de temps à autre l'albuminurie, la peptonurie, etc.

Le rein impose à ce viscère un travail quelquefois excessif, nécessité par un défaut d'élimination; ce défaut d'élimination dérive tantôt de l'imprégnation des épithéliums des tubuli par la bile ou le glycogène, tantôt des variations que le fonctionnement anormal de l'organe biliaire fait naître dans la composition de l'urine soit au point de vue des pigments, du sucre, des peptones, de l'urée, de l'acide urique, des matières extractives, de l'ammoniaque, des acides sulfo-conjugués, soit, avec le concours de l'intestin, à l'égard de l'indican, des phénols, de certains toxiques, etc.; le parenchyme rénal, devenu peu perméable, oblige alors le foie à détruire les poisons retenus à l'intérieur. Or, suivant quelques auteurs, ce supplément de besogne déterminerait des perturbations circulatoires; d'après Hanot, d'après Gaume, on observerait surtout des lésions cellulaires.

Une infinité de causes, en dehors des actions directes, traumatiques, en dehors des corps étrangers, des kystes, des néoplasmes, etc., sont capables de faire naître une zone d'hyperémie plus ou moins circonscrite; ces causes relèvent de l'infection, des diathèses, des troubles de la nutrition, des réactions nerveuses, des affections viscérales, des lésions cutanées génératrices des répercussions profondes; elles se montrent propres à engendrer, à des degrés divers relativement à la durée ou à l'intensité, des congestions actives ou passives localisées dans le parenchyme hépatique.

Il est bon de noter que ces fluxions, dans ce tissu aussi bien que dans le rein, agissent tant sur les pressions que sur les vitesses. Or, si on veut que le sucre soit fixé, retenu en quantité voulue, il convient de ne pas donner au courant sanguin une rapidité trop forte ou une lenteur trop faible; si on veut que la bile passe dans les conduits qui lui sont destinés, non dans les capillaires sanguins, il inporte que la tension ne soit pas trop inférieure dans ces capillaires ou trop élevée dans ces conduits; de fait, plus d'une fois cette tension fléchit dans le système artériel, augmente dans le réseau portal; il en est ainsi, d'après Pitres, Gilbert, etc., chez les ascitiques porteurs de cirrhoses de Laënnec. — Ces considérations, d'autres encore insuffisamment développées parfois dans les auteurs montrent la valeur d'un iatro-mécanisme modéré, de ces désordres congestifs dans le jeu des glandes, tout au moins de la plupart d'entre elles, dans célui du pancréas, de la parotide, des sous-maxillaires, de la mamelle, etc.

La rate est fréquemment soumise à l'hyperémie en même temps que le foie. Dans certains cas, il s'agit d'une simple gêne de la circulation porte; dans d'autres circonstances, le mal qui a frappé un de ces viscères a également frappé l'autre : telles la malaria, une série d'infections.

En fait, ce sont surtout les processus bactériens qui occasionnent ces augmentations du tissu splénique, bien que le cœur puisse intervenir au point de déterminer des souffles, des battements, en particulier, au cours de l'insuffisance aortique; les éléments contractiles décrits par Henle, Gerlach, Kölliker entrent ici en activité.

Vouloir citer, sans en omettre aucune, les pyrexies propres à agir sur ce viscère, équivaudrait à entreprendre l'énumération de la liste à peu près complète des diverses affections microbiennes; toutes sont, en effet, capables de provoquer dans la pulpe splénique un afflux de leucocytes, de globules rouges, de microphages, de macrophages, de ferments figurés, d'agents pathogènes. C'est, en effet, pour une série d'auteurs, dans cette pulpe qu'aurait lieu en grande partie la lutte entre ces agents pathogènes et les cellules protectrices chargées de les englober, de les digérer, de les détruire; même en dehors des périodes aiguës, ce viscère sert de refuge à une foule de germes, d'hématozoaires : l'histoire du microbisme latent et plus récemment les travaux de Carrière et de Vanverts nous l'ont appris.

[A. CHARRIN.]

Bardach, Metchnikoff, Soudakiewitch, Tizzoni, Cattani, Cesaris-Demel, etc., ont soutenu que la splénectomie affaiblissait la résistance, s'opposait à la réalisation de l'immunité artificielle, de cet état réfractaire conséquence de l'introduction des toxines ou des germes atténués. Par contre, Kanthack, Benario, Righi, Charrin, Foa, Scabia, etc., ont pu obtenir la vaccination chez des sujets dératés aussi bien que chez des êtres normaux; ils ont également constaté que ces sujets dératés ne succombaient ni plus rapidement, ni plus aisément que les autres.

Montuori paraît avoir décelé une des raisons de ce désaccord, en montrant qu'il importe de tenir compte de l'époque de cette ablation, de son ancienneté. De fait, en pareille matière, il convient de faire entrer en jeu des actions de suppléance, en particulier celles des ganglions, de la moelle des os; or, ces actions de suppléance varient, pour une part, avec la durée du phénomène qui nécessite leur intervention, avec la date de production de ce phénomène

Gamaléia a pensé que la fièvre dérive des hyperémies spléniques provoquées par les ferments figurés, par les actes dépendant des combats qui se livrent dans cet organe au cours des infections; ces actes, ces opérations, ces échanges détermineraient des élévations thermiques.

On ne saurait nier que de tels processus ne soient aptes à engendrer l'ascension du thermomètre; toutefois, un point est acquis, c'est que des principes multiples, tel sérum de l'ascite des cirrhotiques, plus encore quelques toxines font naître des augmentations de volume du viscère abdominal, comme aussi la ligature de la veine émergente. — Un second point ressort des recherches, des explorations thermo-électriques de d'Arsonval et Charrin, c'est qu'un des maxima de la chaleur, chez des animaux rendus fébricitants à l'aide des sécrétions microbiennes, se trouve dans le foie; à vrai dire, la rate a une température plus élevée que celle du rein, des muscles ou du cerveau.

Il n'est pas rare d'observer des congestions de ce viscère développées parallèlement à des affections hépatiques : ces deux organes s'influencent réciproquement. — On a tout d'abord invoqué, pour expliquer ces faits, la stase mécanique du sang, argument qui ne peut avoir quelque valeur que dans le cas où la circulation porte est compromise, au cours de la cirrhose veineuse, par exemple; or, précisément, ces fluxions sont surtout accentuées dans d'autres modalités pathologiques de la glande biliaire, en particulier dans la sclérose hypertrophique ou encore dans la leucocythémie, dans la dégénérescence amyloïde, etc.

Il semble que, dans ces conditions, la cause infectieuse ou toxique, qui a touché l'un de ces parenchymes, a également intéressé l'autre : pour la malaria, pour la tuberculose, pour la syphilis, les choses ne se passent pas autrement; peut-être aussi, si la physiologie parvient à établir ces données, conviendra-t-il de faire intervenir certaines synergies digestives entrevues par Schiff, Herzen, etc. : en somme, grâce aux relations circulatoires qui conduisent dans l'un de ces parenchymes les produits que

l'autre cède, grâce à quelques analogies fonctionnelles, à la genèse des pro-ferments, etc., la rate actionne le foie et le foie agit sur la rate.

La bacillose trouve sa place parmi les agents propres à faire naître ces hyperémies spléniques, quelque peu en raison des lésions enregistrées chez l'adulte, mais surtout à cause des altérations présentées par le nouveau-né ; dans les premiers mois de l'existence, à l'exemple de ce qui se passe chez le cobaye, chez une foule d'animaux, le bacille de Koch provoque de préférence des altérations abdominales. Plus tard on rencontre des splénomégalies mal connues dans leur genèse ; cependant certains faits sont acquis ; à cet égard il n'est que juste de rappeler les augmentations indiquées par Charrin et Guillemonat chez des femelles pleines.

On est loin d'être absolument fixé sur les fonctions de cette pulpe de la rate ; on lui confère des attributs hématopoïétiques ; quelques auteurs placent en elle le centre de formation de l'urée. — Il est reconnu aujourd'hui que ce corps prend naissance un peu partout, principalement dans le foie. Il est également reconnu que bien des éléments, la moelle osseuse est du nombre, ont action sur les globules rouges, sur les blancs, sur la composition du liquide hématique ; néanmoins, les hyperémies de la gangue splénique, au cours de plusieurs états d'anémie, indiquent des relations entre ce tissu et la teneur du contenu vasculaire, surtout au point de vue de sa richesse en hémoglobine.

Si à une période avancée les fluxions sanguines en général entravent le jeu des appareils, au début une véritable excitation peut se produire. C'est ainsi que le parenchyme hépatique, dans ces conditions, tend à produire plus de sucre ; c'est ainsi, d'autre part, que la glande thyroïde fait apparaître les phénomènes de l'affection de Basedow ou que les capsules surrénales élèvent la pression sans aucune mesure.

Le tube digestif peut être le siège de congestions actives ou passives, très variables en fréquence, en intensité, suivant les zones de cet appareil. — Au niveau de la cavité bucco-pharyngée, l'infection sous toutes ses formes, depuis les fièvres éruptives jusqu'à la syphilis, depuis les affections primitives jusqu'aux déterminations secondaires si communes dans ce territoire, amène la rougeur, le gonflement de la muqueuse, avec modifications thermiques, sensitives, motrices, calorifiques, sécrétoires, etc. — Les agents innombrables, bactéries, champignons ou autres, parasites de ces surfaces, en pullulant, en fonctionnant, occasionnent des changements vasculaires ou cellulaires qui aboutissent aux stomatites, aux angines, à des pharyngites pourvues ou dépourvues d'exsudats, à des processus inflammatoires dont la congestion n'est que le premier stade. Ces désordres sont directs ou quelquefois réflexes, à la façon de ceux qui, d'après Goltz, engendrent les excitations du glosso-pharyngien.

D'un autre côté, les solides, les liquides, les aliments, les médicaments, les gaz, irritants ou trop chauds, provoquent également des acci-

[*A. CHARRIN.*]

dents de cet ordre; ces accidents dans quelques circonstances, à l'occasion des empoisonnements en particulier, s'étendent à l'œsophage ou même au delà.

Une infinité d'éléments agissent sur la membrane interne de l'estomac, membrane que bien d'autres causes conduisent aux hyperémies. — Les lésions hémisphériques, celles du Pont de Varole, des tubercules quadrijumeaux, des pédoncules, de la protubérance, des corps opto-striés, du bulbe, etc., font parfois apparaître des zones de vaso-dilatation allant jusqu'à l'ecchymose; on a même voulu faire de ces détériorations, dont la connaissance remonte à Brown-Sequard, à Schiff, à Vulpian, Charcot, Kammerer, Ollivier, etc., le point de départ des ulcères gastriques; ces ulcères une fois réalisés détermineraient des hyperémies localisées, périphériques, à l'exemple des néoplasmes, des inflammations chroniques, etc.

Les brûlures étendues figurent au premier rang des facteurs étiologiques générateurs des congestions du duodénum, qui aboutissent dans quelques cas à des pertes de substance. On a longtemps expliqué ces désordres par le processus de la répercussion; on sait aujourd'hui, depuis les travaux de Kianicine, de Reiss, de Catiano, de Guinard, de Boyer, etc., qu'il faut aussi tenir compte des propriétés vaso-motrices des principes toxiques qui interviennent, qu'il s'agisse de leucomaïnes, de corps analogues à la pyridine, de composés ammoniacaux, de formiates, etc. D'autre part, ces répercussions, suivant Krüger, Lomikowsky, Laschevitch, entraîneraient des suractivités fonctionnelles non exemptes de danger.

Au niveau de l'intestin grêle on retrouve encore la plupart des infections; nul n'ignore, en effet, que celles de ces infections qui sont secondaires naissent presque toujours dans le canal digestif; parmi elles il en est qui semblent avoir ce conduit pour centre d'évolution : telles sont, en dehors du choléra ou de la dysenterie, une série d'entérites causées par des bactéries, des coccidies, par des parasites divers, suivant Boas, par des amibes.

Un des mécanismes intéressants, générateur de ces afflux sanguins, tient à ce que la circulation apporte à l'iléon une foule de poisons venus de l'extérieur ou nés à l'intérieur. Que le rein soit fermé, et les toxiques urinaires détermineront la congestion intestinale, creuseront les ulcérations de Treitz; que le sang contienne du mercure ou des toxines, et les mêmes lésions se réaliseront. — L'état congestif, s'il ne dépasse pas certaines limites, peut aider à ce rôle anti-toxique de la muqueuse qu'à différentes reprises j'ai mis en évidence.

A côté de ses attributs d'absorption, cet intestin, surtout à l'état pathologique, a, comme l'appareil biliaire, une fonction d'élimination, véritable protection de l'organisme; cette fonction conduit dans ses parois, aussi bien que dans le parenchyme hépatique, une quantité d'agents irritants; elle est plus développée, comme je l'ai vu avec Levaditi, dans les premières portions ou, pour quelques substances, dans la zone du côlon.

On sait également que, mécaniquement, hydrauliquement, à la suite des décompressions brusques, à la suite des paracentèses trop rapides, trop complètes, le liquide hématique peut en quelque sorte s'engouffrer dans le territoire étendu de la mésentérique; cette dérivation est capable, par suite de l'anémie cérébrale, de provoquer des vertiges, des lypothimies, de véritables syncopes.

Néanmoins, dans une foule de circonstances, cet afflux du sang dans l'abdomen se produit d'une façon salutaire; on l'a observé à la suite des névralgies, des irritations du sciatique ou d'un nerf sensoriel, à la suite des excitations d'une muqueuse, d'un viscère, du poumon, de l'endocarde, de l'endartère, de l'endoveine; on l'a enregistré quand des canaux glandulaires, les voies biliaires, la peau, le cerveau, comme l'ont établi Magendie, Claude Bernard, Ostroumow, Heidenhain, Grutzner, sont en souffrance; le point de départ du processus réflexe, d'après Dogiel, peut aussi se trouver soit dans l'oreille actionnée par la musique, soit, suivant Charpentier et Couty, au niveau de l'œil du chien soumis à des rayons intenses; il se rencontre encore, à s'en rapporter à François-Franck, dans le revêtement interne du nez, du pharynx, de la trachée du larynx, des bronches. En somme, lorsque sous l'influence d'une action sensitive l'hypertension artérielle survient, un réflexe cardiaque ou autre gagne les centres par l'intermédiaire du nerf de Cyon, puis se réfléchit en amenant la vaso-dilatation abdominale, véritable soupape de sûreté.

D'autres agents peuvent conduire à cette mise en jeu d'une vascularisation salutaire au niveau du réseau intestinal; dans le nombre se trouvent quelques poisons doués d'attributs vaso-moteurs; citons le seigle ergoté, la nicotine, des sels de quinine, de potassium, la belladone, l'atropine, la caféine, citons également certaines substances provenant des auto-intoxications, de celles qui parfois, d'après Zuntz, Geppert, résultent de la fatigue musculaire, citons enfin une partie des toxiques biliaires, le défaut d'oxygène, l'augmentation de l'acide carbonique, etc. On sait, en effet, que l'asphyxie peut agir sur la pression, engendrant ici la dilatation, là la constriction, par le fait de cette loi du balancement établie par Dastre et Morat; cette loi, à dire vrai, ne tient pas assez compte de l'indépendance des circulations régionales, indépendance partiellement assurée par des centres périphériques.

Ainsi, on le voit, à côté des congestions nuisibles on peut rencontrer des hyperémies utiles.

La plupart de ces afflux sanguins gastro-intestinaux ne vont pas sans une augmentation sécrétoire; il suffit, pour le prouver, de relire l'histoire des purgatifs récemment reprise par Clopatt. On note même des synergies singulières entre les glandes des parois intestinales et celles qui, à l'exemple du foie ou du pancréas, forment les annexes; les troubles vasculaires des unes retentissent sur la circulation des autres.

D'ailleurs, en matière de phénomènes circulatoires réciproques, le tube digestif prête à de nombreuses considérations; il est l'aboutissant d'une

foule d'actions dont le point de départ est dans le névraxe, le cœur, les vaisseaux, la peau, les poumons, l'appareil urinaire; il est, en retour, le territoire d'où proviennent une infinité d'effets nerveux ou toxiques, amenant des hyperémies cérébrales, bronchiques, alvéolaires, etc.

Quiconque étudie les variations de la masse sanguine des viscères de la cavité thoracique s'aperçoit que ces variations sont naturellement beaucoup plus accentuées dans le système respiratoire que dans l'appareil cardiaque.

Au point de vue congestif le myocarde assurément a sa part, surtout à l'heure des fatigues, des intoxications, des infections, des influx bulbaires ou médullaires excessifs, surtout à la suite des lésions du péricarde ou de l'endocarde, surtout au début des inflammations générales. Il est, en effet, certain qu'un fonctionnement trop accentué, qu'un travail trop prolongé, que des échanges trop marqués, qu'une influence rhumatismale, etc., agissent sur ce muscle plus que sur l'ensemble des faisceaux striés; d'autre part, nul n'ignore le nombre, la portée des changements vasculaires placés sous la dépendance de cet organe.

Le médecin sait la fréquence des congestions du poumon, peut-être parce que les symptômes, point de côté, dyspnée, submatité, râles, etc., qui les traduisent, sont relativement aisément appréciables. — Les maladies de l'organe lui-même occasionnent ces congestions, telles la tuberculose, la pneumonie, la gangrène, etc.; mais, quelquefois ces fluxions purement idiopathiques surviennent sous l'action d'un choc, du froid, etc., tel le type décrit par Woillez.

Le nodule bacillaire agit à titre d'irritant, à la manière d'un corps étranger; en revanche, les foyers voisins ou quelques-uns de ceux qui surviennent à distance sont, pour une part, sous la dépendance de la tuberculine, principe chimique éminemment vaso-dilatateur. Qu'est-ce, en effet, que la réaction de Koch, sinon un ensemble de processus hyperémiques, se développant un peu partout, de préférence là où existent soit des capillaires néoformés ou des tissus enflammés, soit déjà accumulée une dose variable du produit propre à élargir les voies circulatoires?

D'autres composés microbiens, ainsi que l'ont prouvé Buchner, Bouchard, Charrin, Arloing, etc., jouissent d'attributs plus ou moins analogues : c'est là ce qui explique, à quelques égards, les afflux qui accompagnent la pneumonie, les bronchites capillaires, les sphacèles, etc. Les pneumocoques, les streptocoques, les staphylocoques, etc., donnent naissance à des toxines capables de dilater les artérioles, tandis que d'autres germes fabriquent des matières qui les resserrent.

Assurément, ces mécanismes d'ordre toxique ne doivent pas conduire à la négation des pathogénies réflexes; toutefois, si, pour expliquer certains accidents tels que l'hémiplégie pneumonique, qui se développent au cours de ces fluxions thoraciques, on est en droit d'invoquer ces pathogénies réflexes, il est aussi permis de supposer que les sécrétions microbiennes sont aptes à congestionner ou à anémier une zone déterminée de l'encéphale. Même pour des afflux dont l'origine nerveuse exclusive

paraissait indéniable, pour ceux en particulier qui font suite aux obstructions intestinales, en matière de mécanisme l'influence toxique entre quelquefois en jeu : établissons cette donnée en rappelant que Grossmann fait apparaître la vaso-dilatation en injectant la muscarine retirée d'un iléon étranglé.

A vrai dire, l'irritation de l'utérus, des ovaires, celle du foie, du rein traumatisé par un calcul, celle de la muqueuse digestive excitée par un tænia, etc., engendrent également des stases qui ne se produisent pas si on sectionne le sympathique ou le pneumogastrique; Arloing, Morel ont nettement démontré cette notion, en agissant sur le revêtement interne de l'estomac des Solipèdes; ils ont ainsi mis en évidence la pathogénie de la maladie de Potain.

On sait que ces encombrements vasculaires, comme parfois des néoplasmes, en modifiant la pression élevée en amont, abaissée en aval, conduisent à des dilatations du cœur droit fatigué, à des insuffisances tricuspidiennes fonctionnelles, sans lésion véritable de l'orifice. Il est important de dépister de telles insuffisances capables de déterminer des asystolies plus ou moins ébauchées, des fluxions viscérales, digestives, urinaires, etc.; nul n'ignore, en effet, le pronostic habituel de pareils désordres, quand ils dépendent d'une myocardite; ici, pourtant il suffit de supprimer le point de départ, la colique hépatique, entre autres, pour que tout rentre dans l'ordre.

Les épanchements pleuraux refoulent le contenu alvéolaire dans un territoire donné, souvent au sommet; ils déterminent ainsi des hyperémies mécaniques qui enlèvent quelque valeur aux déductions que l'on tire de l'état de ces sommets chez ces pleurétiques.

L'évacuation trop brusque de ces épanchements, une thoracentèse trop rapide, à la façon d'une paracentèse trop soudaine, trop abondante, entraînent des hyperémies passives.

Les adhérences provoquent fréquemment du surmenage, en s'opposant à la liberté des mouvements respiratoires; le poumon est, pour ainsi dire, obligé de faire un effort, d'exercer une traction; il en résulte des stases localisées, dont le siège est en rapport avec ces adhérences. En outre, la nutrition du tissu sous-jacent est bientôt en souffrance, attendu qu'une foule de lymphatiques vont de la séreuse aux alvéoles, apportant un suc que les travaux d'Heidenhain et de son école ont montré pourvu de qualités nutritives indéniables. Or, les inflammations chroniques, les scléroses de cette séreuse obstruent une série de ces canaux : on constate, à titre de conséquence, un véritable abaissement du pouvoir trophique de la plèvre. — Ces remarques s'appliquent au péritoine, au péricarde, aux synoviales, aux méninges, etc.; ces membranes devenues peu perméables occasionnent dans les tissus voisins des détériorations fréquemment accompagnées de désordres circulatoires.

Les localisations de ces détériorations, de ces désordres circulatoires, œdèmes ou hyperémies, dépendent du siège de ces zones sclérosées; pour

des motifs analogues, d'autres congestions partielles sont en rapport avec des foyers de gangrène, de bacillose, de pneumonie, avec la situation superficielle ou profonde des infarctus, des embolies, des thromboses, des apoplexies, des kystes, des néoplasmes, des corps étrangers; il existe également des poussées fluxionnaires qui dépendent de l'intensité de certains réflexes obéissant aux lois de Pflüger, provoquant, par exemple, une vaso-dilatation dans un lobe gauche, lorsque le bloc hépatisé se trouve à droite.

L'infection a sur ces perturbations vasculaires une part des plus notables; il n'est pas habituellement de pyrexie, de virus, qui primitivement ou secondairement ne soient capables de les engendrer; on sait, à cet égard, le rôle des nerfs, plus encore celui des toxines. — L'incessant apport des germes extérieurs introduits par la respiration explique en partie la fréquence de ces processus bactériens; ces modifications fluxionnaires facilitent la greffe de quelques agents pathogènes, alors que les voies bronchiques saines ne permettent pas aux parasites d'évoluer.

Les poisons nés à l'intérieur agissent de temps en temps sur la petite circulation; les diathèses en font autant. D'une part, en effet, nul n'ignore les troubles produits par l'urémie, le rhumatisme, la goutte; d'un autre côté, l'histoire de la muscarine place en lumière la part à réserver aux auto-intoxications.

Quant aux influences du froid, des variations brusques de la température, des vapeurs irritantes, des traumatismes, des efforts respiratoires, des atmosphères confinées ou contaminées, etc., on les retrouve à chaque instant à titre de causes occasionnelles; de simples odeurs, des émotions, engendrent quelquefois des poussées d'urticaire sur la peau, jusque sur les muqueuses, comme aussi des crises d'asthme, des syncopes, etc.

Les réactions nerveuses exercent sur ce territoire une action marquée: chacun sait que les lésions des centres cérébraux, bulbaires ou médullaires supérieurs, provoquent des hyperémies thoraciques; on connaît, en outre, la fréquence des hypostases chez les hémiplégiques, leur localisation prédominante du côté paralysé. — Les effets réflexes n'épargnent pas ce réseau pulmonaire; toutes les affections abdominales peuvent retentir sur ces capillaires; le pneumo-gastrique, le sympathique servent de conducteurs à ces processus.

En irritant l'endocarde, l'endartère, la muqueuse de Schneider, celle du pharynx, on arrive également à faire varier la masse sanguine des poumons, le plus souvent dans le sens de l'augmentation: on a même basé sur ces attributs du revêtement des fosses nasales certaines pathogénies relatives aux asthmes secondaires: des travaux de Heger, de François-Franck, etc., ont mis en lumière ces influences vasculaires.

Les impressions ressenties par la tunique interne des vaisseaux semblent retentir sur les branches de l'artère pulmonaire; ces relations existent pour le plus grand bien de la circulation générale; la pression, accrue ou abaissée avec excès, trouve dans ce diverticulum une zone de compensa-

tion qui s'ouvre ou se ferme, analogue à ces sortes de réservoirs que fournissent le territoire mésentérique, les réseaux périphériques, etc.

On conçoit sans peine que le volume du sang devenu trop considérable encombre les artérioles alvéolaires; dès lors, la vitesse, la tension subissent des oscillations; dans le système artériel la pression baisse, comme, du reste, chaque fois que le poumon est encombré; à elles seules ces oscillations, en dehors des interventions nerveuses, cardiaques, globulaires ou bronchiques, suffisent pour faire apparaître des accidents dyspnéiques.

Ces accidents sont surtout accentués au cours des congestions passives qui accompagnent les affections valvulaires, le rétrécissement, l'insuffisance mitrales, les myocardites, les dégénérescences du muscle; une impulsion insuffisante, une *vis a tergo* défaillante, un obstacle placé sur le trajet du liquide sanguin, etc., expliquent ces stases qui ont leur maximum aux bases, qui parfois engendrent des foyers d'apoplexie plus ou moins étendus; ces foyers réunissent dans quelques cas deux états différents nettement opposés, l'état d'anémie clairement marqué dans la zone privée de circulation, l'état congestif développé latéralement ou au delà.

Comme tout organe vasculaire, le cerveau est soumis aux oscillations circulatoires, d'autant plus que les recherches de Donders, d'Ehrmann, etc., ont atténué la portée du théorème de Monro et Kellie. L'équilibre hématique parfois se rompt, au sein des hémisphères ou de la moelle allongée, sous l'influence des agents physiques, des décompressions, des altitudes, des systoles trop intenses; il peut faire défaut à la suite des excès de travail, d'activité intellectuelle ou sensitive, comme aussi grâce à l'intervention des poisons dilatateurs, des sécrétions microbiennes, des processus de l'infection, de préférence quand ces processus touchent aux méninges, aux espaces sous-arachnoïdiens, etc., etc.

Le centre intéressé varie, partant la symptomatologie; aussi a t-on décrit des formes vertigineuse, aphasique, comateuse, convulsive, paralytique, délirante, etc. D'un autre côté, on sait l'influence des lésions de ces centres sur les hyperémies des divers tissus, des différents viscères, des appareils respiratoire, digestif, génito-urinaire, cutané, etc.; plus d'une fois, par une sorte de réciprocité, ces lésions entrent en jeu surtout à l'aide des réflexes.

Un des plus physiologiques pour ainsi dire, parmi ces effets, n'est autre que celui qui régit la congestion menstruelle utéro-ovarienne, bientôt suivie d'hémorragie; l'accumulation de certaines substances toxiques, en altérant le sang, parvient à mettre en jeu les cellules vaso-motrices. — Au cours d'essais qui réclament de nouvelles recherches pour acquérir quelque valeur, la toxicité du sérum, à la veille des règles, m'a paru plus marquée que dans la semaine qui les suit; à la vérité ces composés agissent peut-être directement sur les centres, à la façon de l'ipéca injecté dans les capillaires.

Les irritations aptes à actionner le névraxe sont, du reste, innombrables; elles peuvent partir de la peau, des organes des sens, des muqueuses, des viscères, des endothéliums, des éléments les plus profondément situés.

[A. CHARRIN.]

De tous les territoires de ce névraxe ceux qui se trouvent au niveau du bulbe sont peut-être les zones dont les modifications vasculaires intéressent au plus haut point les manifestations vitales. D'autre part, les agents propres à créer la fluxion du cerveau sont aussi capables de faire apparaître des hyperémies médullaires généralisées ou localisées, intéressant de préférence telle ou telle substance, tel ou tel cordon, tel ou tel centre en rapport avec l'intestin, avec les organes génitaux.

On réalise expérimentalement ces hyperémies aussi bien que des anémies; Stenon, Stannius, Louget, Panum, Coze, Feltz, en se servant des embolies, ont, en effet, établi cette donnée, également mise en évidence par Duchek, Barié, etc., en rétrécissant l'aorte. Tous ces changements se traduisent par des douleurs, des névralgies lombaires, des désordres sphinctériens, des accidents paraplégiques, etc.; ces perturbations sont le plus souvent passagères, quand l'inflammation, l'hématomyélie, etc., ne font pas suite à ces vaso-dilatations.

Ajoutons que de nombreux troubles se rapportant à l'accès d'épilepsie, à la migraine, à certaines paralysies, aux névroses, à l'hystérie ou à des phénomènes physiologiques, comme le travail intellectuel, le sommeil, etc., ont été rattachés par quelques auteurs, à l'exemple de Kusmaul, de Tenner, de Dubois-Reymond, etc., à des spasmes vasculaires; d'autres chercheurs, parmi eux Brown-Sequard, invoquent, pour expliquer ces troubles, des congestions nerveuses centrales.

Les nerfs périphériques jouent un rôle dans ces processus; leur congestion se traduit, pour son propre compte, par des symptômes moteurs, sensitifs, trophiques, etc.

Les éruptions hyperémiques, les érythèmes cutanés sont fréquemment l'œuvre des processus toxiques; la quinine, l'acide salicylique, l'antipyrine, la belladone, le mercure, les iodures, etc., peuvent les faire apparaître, tout aussi bien que des corps introduits par des aliments avariés ou issus des fermentations digestives devenues excessives.

Les sécrétions bactériennes, en raison de leurs attributs vaso-moteurs, agissent de leur côté, comme aussi les éléments diathésiques, goutteux, arthritiques; ces principes font naître des zones congestives variables au point de vue de l'étendue, de la distribution, du nombre, de la coloration. Ces zones contiennent de temps à autre des microbes divers qui, dans certains cas, concourent à provoquer ces afflux sanguins; dans d'autres circonstances, apportés par la circulation ou préexistant à la surface épidermique, ces parasites se sont développés sur ces territoires compromis dans leur vitalité par la stase, par la lenteur de l'apport ou de l'épuration : les fièvres éruptives offrent le type de ces hyperémies de l'infection, hyperémies du reste communes au cours des différentes pyrexies.

Les expériences de Nothnagel sur les troncs périphériques ont bien mis en lumière les actions nerveuses, directes ou réflexes, dans la genèse de ces congestions. — Coupez un filet sympathique, et bientôt la rougeur qui survient met en évidence ces mécanismes directs: d'autre part, déter-

minez la vaso-dilatation de l'oreille ou de la patte gauche, en irritant, à l'exemple de Lowe, de Vulpian, l'oreille ou la patte droite, et promptement vous saisirez la réalité de ces phénomènes réflexes.

Les lésions aussi bien centrales que périphériques sont donc capables de faire naître ces zones congestives; de simples névralgies, des émotions, des agents psychiques, etc., sont au nombre des générateurs propres à engendrer de telles perturbations; c'est, de préférence, aux extrémités que s'accentuent ces troubles vasculaires, qui persistent ou se montrent par accès : l'érythromélalgie en offre un remarquable exemple.

Cette maladie a pour siège de prédilection les membres inférieurs; on s'observe cependant aux bras, beaucoup plus rarement aux pavillons auriculaire ou aux pommettes. — La douleur est le premier phénomène éprouvé; elle est ressentie soit dans les deux pieds, soit dans un seul; c'est une sensation de fourmillement, de brûlure, de déchirement, qui arrache des cris au malade: elle est exagérée par la pression, par l'action des hautes températures, par l'attitude verticale; elle diminue soit dans la position horizontale, soit par l'application du froid, etc. — Sur toute la sphère douloureuse, la surface est rosée, violacée ou d'un pourpre foncé; ce n'est pas l'aspect livide, cyanosé de la gangrène, c'est plutôt une teinte phlegmoneuse. Les téguments paraissent tuméfiés; les veines se gonflent; les artères battent violemment, au moins au début; il semble qu'on ait placé une ligature autour du membre. La peau est chaude; le thermomètre marque deux ou trois degrés de plus que dans la région correspondante du côté sain. On peut observer simultanément, mais d'une façon très inconstante, de la rougeur du fond de l'œil, des troubles de l'ouïe, de la céphalalgie, du vertige, des poussées fluxionnaires de la face. — Après une durée qui varie de quelques minutes à plusieurs heures, ces douleurs s'atténuent; cette rougeur disparaît; l'accès prend fin.

Dans l'intervalle de ces accès, les extrémités atteintes sont souvent froides, pâles; pourtant habituellement les téguments ne présentent pas de troubles trophiques. — La sensibilité au contact, à la température est ordinairement normale; la pression ramène les paroxysmes; aussi la marche est-elle difficile; le malade, n'osant appuyer le pied à terre, se meut à l'aide de béquilles, se traîne sur les genoux. — Les réflexes sont intacts ou un peu augmentés; en général, les muscles réagissent bien à l'électricité; on a parfois noté un certain degré d'atrophie accompagné de douleurs en ceinture, indice probable d'une lésion spinale.

L'évolution est progressive. — Au début, la souffrance peut être le seul phénomène observé; tôt ou tard il s'y joint des troubles vaso-moteurs. D'abord limités à une portion du pied, ces accidents douloureux, congestifs, s'étendent bientôt à la jambe, à la cuisse; le membre opposé est pris en même temps ou consécutivement; toutefois, les symptômes sont toujours plus marqués d'un côté. — A la longue, les accès se rapprochent ou sont suscités par des influences de plus en plus légères, telles que la

position déclive, la chaleur du lit, le poids des draps, etc. Habituellement, les malades souffrent moins l'hiver; par contre, ils redoutent le retour de l'été : de là des périodes d'exacerbation et de rémission.

La durée de l'affection, toujours longue, est indéterminée, d'autant que la plupart des sujets observés ont été perdus de vue; à l'heure de leur rencontre la maladie persistait depuis plusieurs années; deux cependant ont été suivis jusqu'à la guérison survenue chez l'un au bout de trois mois, chez l'autre après deux ans. — Dans des cas graves, suivant quelques auteurs, des symptômes médullaires pourraient se développer; ces faits mériteraient d'être confirmés, car ils feraient intervenir, si leur existence devenait indéniable, des éléments pathogéniques plus complets, en reportant jusqu'aux centres les interventions nerveuses.

Cette entité est surtout l'apanage du sexe masculin, particulièrement chez les adolescents ou les adultes; le tempérament excitable, les fatigues excessives, l'impression du froid humide, les pyrexies antérieures, de préférence celles qui ont une certaine durée, paraissent prédisposer l'économie.

Cette affection est provisoirement rangée dans le cadre nosologique à côté de la maladie de Raynaud; en dépit des variétés il s'agit, semble-t-il, d'une névrose des extrémités susceptible de revêtir deux formes, l'une angio-spastique, gangrène symétrique, l'autre angio-paralytique, érythromélalgie. — Cette paralysie des extrémités, qui constitue cette érythromélalgie, résulterait soit d'une diminution du pouvoir excito-moteur des centres médullaires, soit d'une modification directe ou réflexe des ganglions situés sur le trajet des fibres vaso-motrices, près de leur terminaison dans les parois vasculaires : Straus a émis l'hypothèse d'une parésie *a frigore* des filets innervant les capillaires.

Des troubles sécrétoires sudoraux, sébacés, accompagnent quelquefois les flux sanguins cutanés, bien que, d'après Luchsinger, il y ait une indépendance partielle entre ces sécrétions et cette vascularisation; on a même signalé, en particulier chez les névropathes, des sueurs rouges, des hématidroses : les observations de Magnus Huss, de Chauffard, de Parrot, etc., en font foi. — Au niveau des muqueuses du nez, du larynx, des bronches, ces fluxions tantôt congestives tantôt spasmodiques engendrent par réactions nerveuses des crises asthmatiques, des accès de coryza, de laryngite, de bronchite, etc.

L'étendue, l'intensité, la durée de ces vaso-dilatations sont des plus mobiles; or, ces caractères ont leur importance; c'est qu'en effet une peau totalement hyperémiée entraîne des déperditions de calorique, un rayonnement intense, au point que Traube, que Marey, à propos des théories de la fièvre, font jouer un rôle à cet état des réseaux superficiels.

L'épuration, les échanges de l'économie subissent également l'influence de ces désordres; les circulations profondes n'échappent pas à leur action. Le frisson, avec ses alternatives de pâleur et de coloration, offre le type de ces congestions intermittentes; il y a là des processus perturbateurs

tant de la circulation que de la température, qui relèvent des actions centrales; ces processus défendent l'organisme contre les abaissements thermiques, en engendrant de la chaleur par les tressaillements musculaires.

La révulsion, appliquée en un point choisi, réalise une hyperémie localisée. — Avec Duclert j'ai montré que ces hyperémies favorisent, à leur niveau, l'accumulation des parasites; Volkmann, d'autre part, a reconnu que ces modifications s'accompagnent d'une diapédèse intense. Or, de telles constatations réhabilitent ces méthodes thérapeutiques, d'autant plus que ces changements influencent souvent dans un sens favorable la respiration, la pression, la vitesse du sang, etc.

Lorsqu'elles dépendent de l'action des virus, des bactéries pyogènes, du streptocoque générateur de l'érysipèle ou encore des lymphangites etc., ces vaso-dilatations ne sont ordinairement que le premier stade de l'inflammation; elles présentent, d'ailleurs, fréquemment les caractères de ce processus, rougeur, chaleur, gonflement, douleur.

On retrouve encore, dans ces réseaux cutanés, comme dans ceux du poumon, des diverticules destinés au trop-plein de la circulation générale. — Dans l'insuffisance aortique, dans des conditions d'hypertension, on s'aperçoit que, de temps à autre, il se produit des élargissements des artérioles périphériques succédant à des spasmes : le pouls capillaire traduit ces oscillations visibles dans certaines régions, en particulier au niveau des ongles, du front, etc.

Grâce à ces synergies il est relativement rare de voir une importante rupture de l'équilibre circulatoire; pourtant, dans certaines circonstances, on ne réussit pas à éviter l'action des agents propres à déterminer un trouble marqué aussi bien dans la vitesse que dans la pression du courant sanguin; les compensations s'établissent péniblement.

CHAPITRE III

CONGESTION. — CAUSES; MÉCANISME, ETC.

Multiplicité des causes des congestions : agents mécaniques, physiques, chimiques, psychiques; diathèses; infections; auto-intoxications; empoisonnements; réactions nerveuses; lésions des appareils, des systèmes, des viscères. —— Localisations, caractères, évolution des hyperémies. — Relations des foyers congestifs; leur indépendance. —— Congestions actives; congestions passives. — Artérioles; veinules. — Congestions pathologiques. — Congestions physiologiques. — Le travail des glandes. —— La digestion. — La menstruation. — Les états cérébraux; le sommeil. — Les organes symétriques. —— Les compensations; les suppléances. — Intervention des réflexes, des lois de Pflüger; la symétrie; la diffusion. — Symptômes congestifs. —

Caractères, modifications des tissus hyperémiés. — Variations de ces phénomènes suivant la congestion, suivant son siège, suivant les fonctions de l'organe atteint.

Retour de l'équilibre. — Quelques hyperémies locales. — Obstructions artérielles; écoulement des liquides; rôle des veines; rôle de l'état nerveux; les vaso-moteurs; le sympathique. —— Les constitutions; les tempéraments; les pléthoriques; les sanguins, etc. — Les vaisseaux lymphatiques. —— Congestion et infection; les sécrétions microbiennes. —— Congestion et diathèses; la nutrition; les modifications cellulaires. —— Congestion et empoisonnements externes; congestion et auto-intoxications; congestion et réactions nerveuses. —— Modifications organiques, troubles circulatoires et genèse des maladies.

Il est aisé de reconnaître combien sont multiples les causes des hyperémies tant actives que passives; dans le nombre, à côté des agents mécaniques, physiques, chimiques, psychiques, on voit figurer des processus diathésiques, des éléments dérivés des auto-intoxications, des empoisonnements, des infections, des réactions nerveuses, des maladies des appareils, des systèmes, des viscères, autrement dit une foule de conditions qui, d'après Lukyanow, se révèlent plus ou moins anormales.

Ces hyperémies ont des localisations variables; elles sont tantôt superficielles tantôt profondes; elles siègent soit dans un tissu, soit dans un organe; elles sont étendues ou restreintes, durables ou passagères, continues ou intermittentes, graves ou bénignes, primitives ou secondaires.

Les anastomoses aussi bien nerveuses que vasculaires établissent entre elles des relations par voie directe ou indirecte; dans d'autres circonstances, isolées les unes des autres, elles se révèlent plus indépendantes qu'on ne le supposait avant de connaître les centres périphériques.

Ce sont surtout les artérioles qui prennent part à ces congestions, en particulier à celles qui sont actives; les veines ou veinules interviennent de préférence au cours des accidents passifs, au cours de ces stases importantes par leur fréquence, aboutissant à la cyanose, à l'hypothermie des tissus; les mouvements du thorax, l'action de la pesanteur, le degré de contractilité, l'état des parois ou des valvules, la disposition de quelques aponévroses crébriformes, etc., une infinité d'éléments disparates exercent ici une influence.

Les troubles morbides ne sont pas les seuls à occasionner ces fluxions; une série de conditions physiologiques les engendrent. — Le fonctionnement des glandes, des tissus, des viscères, entraîne fréquemment l'hyperémie. Faites sécréter les sous-maxillaires, en irritant la corde du tympan: vous verrez, avec Mislawsky, Arloing, Renaut, le sang affluer, en même temps l'épithélium se modifier, devenir granuleux. — A l'heure des métamorphoses alimentaires, le tractus intestinal ou gastrique, les annexes, le foie, le pancréas, parfois la rate, se congestionnent d'une façon à la fois intermittente et régulière : j'ai observé cette congestion du tissu splénique chez des lapins en digestion; elle semble dire, avec Schiff et Herzen, qu'au point de vue des mutations digestives ce tissu intervient peut-être par des proferments.

La fluxion menstruelle appartient également à ces vaso-dilatations périodiques, qui surviennent au cours de quelques opérations; l'orgasme vénérien fournit des types de cet ordre.

Durham prétend que le sommeil s'accompagne d'anémie cérébrale; Manassèin professe cette opinion, tout en admettant que parallèlement les réseaux cutanés sont engorgés. Pour d'autres auteurs, pour Brown-Séquard, il s'agirait au contraire, au moment de ce sommeil, d'un afflux sanguin considérable; plus récemment on a soutenu, avec Duval, Heger, Demoor, Mlle Stefanowska, la théorie des neurones isolés par la rétraction des prolongements cellulaires.

Quand on est en présence de viscères symétriques, les reins, par exemple, si l'un d'eux est supprimé, ces hyperémies fonctionnelles augmentent notablement. Cet accroissement porte sur des vaso-dilatations partielles compensatrices, dans le cas où une fraction plus ou moins grande du parenchyme de l'un de ces organes pairs est fermée au liquide hématique. Il est même digne de remarque que, si l'un de ces reins est obstrué, le supplément de sang ne se rend pas dans un point quelconque, mais bien dans le parenchyme similaire. Cohnheim prétend que ce phénomène tient à ce que, dans ce parenchyme, ce liquide hématique rencontre moins d'obstacles qu'ailleurs; peut-être fournit-on une explication au moins aussi satisfaisante en invoquant les lois de Pflüger relatives aux réflexes, en particulier celles qui nous montrent l'importance des processus bilatéraux. — On sait, du reste, que l'augmentation de ces réflexes conduit à des accidents qui se diffusent de plus en plus jusqu'à complète généralisation, jusqu'à dispersion dans l'économie entière.

Ces congestions provoquent des modifications de coloration, de chaleur, de consistance, de sensibilité, de réaction, de fonctionnement, de sécrétion ; c'est ainsi que pour le calorique, suivant Stricker, il y a des oscillations en rapport avec la température du sang qui s'accumule; tantôt ce sang échauffe, tantôt il refroidit. — Quant à son écoulement, il est en rapport, d'après les lois de Poiseuille ou les travaux de Paschutin, avec le calibre des voies veineuses, avec la composition du liquide.

En général, la masse hématique s'accroît; Rusch, Miescher l'ont prouvé à propos de l'hyperémie de la rate ; ils ont mesuré cet accroissement chez le saumon ; aussi le plus ordinairement le volume des organes subit des augmentations; les transsudations, les exsudations varient; les fonctions se trouvent modifiées.

La congestion rénale, par exemple, provoque des changements urinaires, l'albuminurie, parfois l'hémoglobinurie; celle du foie entraîne des désordres biliaires, glycogéniques, digestifs, etc. ; celle du poumon, des perturbations de l'hématose, de la dyspnée; celle du cerveau, des troubles psychiques, moteurs, sensitifs; celle de la moelle, des paraplégies; celle de la peau conduit à des accidents d'auto-intoxication, règle les déperditions, semble à ce titre intervenir dans le mécanisme de la

fièvre. Si cette hyperémie intéresse les appareils sensoriels, la vue, l'ouïe, le goût, l'odorat subissent des oscillations en plus ou en moins.

Habituellement ces troubles n'ont pas une longue durée, en raison des processus compensateurs qui rétablissent l'équilibre; la petite circulation, le réseau mésentérique, les territoires de la périphérie, etc., concourent à la réalisation de cet équilibre qui demande l'intervention des réflexes.

Stefani a étudié avec soin les fluxions qui se développent à la suite des ligatures d'artères; il a vu la section des nerfs chez les salamandres, les grenouilles, les pigeons, favoriser la stase, une série de troubles qui s'observent aisément au niveau des tissus transparents, comme le mésentère, les membranes interdigitales des batraciens; dans ces territoires on décèle, en effet, avec facilité, des changements histologiques, une foule d'anomalies dans la distribution, la répartition des globules, etc.

Nothnagel, Hierl, Neuhauss, Diffenbach, Hauer, Volkmann ont dénombré les circonstances propres à s'opposer à l'écoulement du liquide accumulé; Lukyanow, dans son livre sur le sang et les vaisseaux, insiste beaucoup sur le rôle de l'élasticité, de la contractilité des parois, des différentes tuniques. Or, les veines, en resserrant ou en ouvrant leurs calibres sous l'influence des excitations nerveuses, ainsi que l'ont noté Ludwig, Sczelkow, Zadle, régularisent le départ du contenu; nul n'ignore les études de Mall, de Thompson, de Bayliss, de Starling, de Cavazzani sur les filets vaso-moteurs de ces canaux. Aussi l'état du névraxe a-t-il une grande part dans ces phénomènes; c'est là ce qui explique les changements si fréquents de coloration chez les hystériques ou les chlorotiques, dont les vaisseaux sont d'ailleurs souvent étroits; la femme enceinte offre de son côté des vaso-moteurs faciles à exciter, d'autant que son appareil utéro-ovarien est riche en liquide hématique.

Von Dusch, Lukyanow ont clairement exposé le rôle de ces sensibilités vaso-motrices; ils ont vu comment ce rôle s'ajoute à l'action de la pléthore ou des cœurs trop énergiques.

Naguère on attribuait une part plus considérable, en pareille matière, aux tempéraments, aux constitutions, à l'hérédité, aux influences familiales; on connaissait les sanguins, les pléthoriques, les hémorroïdaires, les veineux de Cazalis, etc.; aujourd'hui ces notions persistent, mais elles sont en partie masquées par des acquisitions physiologiques.

Le sympathique renferme un bon nombre de ces filets vaso-moteurs; les expériences de Dastre et Morat sur les hyperémies de la joue, de la pommette, sur celles de la langue, des gencives, des lèvres, etc., ont placé ces notions hors de contestation.

Quant à la question de la lymphe, elle n'est pas résolue, en ce sens que la congestion a paru tantôt l'augmenter, tantôt la diminuer; Paschutin, Emminghaus ont enregistré des chiffres différents; Rogowitsch, à l'aide des colorations artificielles, à l'aide du curare, semble avoir prouvé, avec Jaworski, que les hyperémies accroissent ce liquide. — Les influences

vaso-motrices, exercées sur ces canaux lymphatiques grâce aux nerfs étudiés par Gley et Camus, permettent de comprendre plus aisément ces phénomènes.

Les infections, les formes aiguës principalement, engendrent ordinairement des vaso-dilatations primitives ou secondaires, quelquefois entremêlées de spasmes. — Ces modifications vasculaires aboutissent à des effets des plus variables; elles font fléchir la résistance, en raison des exsudations, en raison des asphyxies, des auto-intoxications locales; mais, en revanche, elles facilitent la sortie tant des leucocytes phagocytaires que des sérums protecteurs, et même, d'après Hamburger, dans les tissus envahis par des stases passives, sous l'influence de certains éléments, surtout des sérosités bactéricides ou de l'acide carbonique, les germes se développent péniblement.

On sait, depuis les travaux de Bouchard sur la tuberculine, sur la toxine pyocyanique, depuis les expériences de Charrin et Gley, de Morat et Doyon, d'Arloing et Courmont, d'Enriquez et Hallion, de Krainsky et Kostiurine, de Guinard et Artault, sur les sécrétions de l'aureus, des bacilles de la diphtérie, de la morve, de la putréfaction, sur celles du germe hémi-nécrobiophile, etc., que ces toxines ont des effets vaso-moteurs multiples; constricteurs ou dilatateurs, ces effets conduisent à des oscillations de pression de divers sens, quoique, dans bien des circonstances, les compensations circulatoires se comportent de façon telle que cette pression, du moins dans l'aorte, n'est pas modifiée.

Sans supprimer la part des processus réflexes ou l'excitation des centres par un sang adultéré, les attributs de ces toxines restreignent la portée de ces mécanismes.

Les réactions nerveuses, en provoquant des afflux sanguins dans le foie, le pancréas, les centres nerveux, sont capables d'agir sur le diabète, la goutte, les diathèses; on voit ces afflux faire osciller le sucre, l'acide urique, les albumines, engendrer des accès, en un mot troubler la nutrition. — Il serait aisé de montrer combien ces réactions nerveuses, depuis le simple coup de froid, influencent grâce à ces changements vasculaires et l'état anatomique, la statique cellulaire, et l'état fonctionnel, le dynamisme.

Il est clair que le sang en s'accumulant apporte des aliments en excès; en revanche, le départ est ralenti, l'acide carbonique, les déchets s'entassent, l'auto-intoxication se réalise, les échanges s'arrêtent, la respiration des tissus fléchit.

Penzo est allé jusqu'à observer une activité de karyokinèse plus grande sous l'influence de la chaleur des congestions; Jacubovitsch a vu, de son côté, le froid arrêter ce processus; d'autre part, Samuel a soutenu l'efficacité de ces fluxions sur l'évolution des éléments cellulaires. On a également noté une poussée plus prompte des plumes du pigeon à la suite des hyperémies artérielles; toutefois, ces plumes ne subissent pas l'hypertrophie constatée pour d'autres organes.

[A. CHARRIN.]

Les empoisonnements, spécialement ceux qui sont dus aux corps capables d'élargir les artérioles, tels que les opiacés, le nitrite d'amyle, etc., font naître ordinairement des modifications congestives, dont l'étendue, la persistance, l'intensité sont des plus variables. Parfois les toxiques proviennent de l'intérieur; on peut citer, comme jouissant de propriétés vaso-motrices, l'urée, quelques principes biliaires, quelques leucomaïnes, quelques gaz, quelques éléments plus ou moins définis rencontrés à la suite des brûlures, des fatigues musculaires, etc. : Munck, Cavazzani, Stefani, Chiarruttini, de Bruine, Zuntz, Geppert, etc., ont étudié ces attributs de spasme ou d'élargissement.

Les états nerveux pourvus d'un substratum anatomique, les névropathies simples, les purs phénomènes d'inhibition ou de dynamogénie, etc., entraînent à leur suite des désordres vasculaires fréquemment caractérisés par l'épanouissement des capillaires.

Ces modifications circulatoires répondant à des causes si distinctes revêtent des importances des plus variées; elles peuvent passer inaperçues ou intéresser les solides et les liquides, les viscères et les humeurs, les principes, protéiques, sucrés, adipeux, etc.; elles peuvent disparaître sans laisser de traces ou être le point de départ de changements offrant entre eux des différences considérables au point de vue de la durée, de l'évolution ; pour le rein, par exemple, une hyperémie due à une ligature momentanée de la veine émulgente comme aussi une anémie dépendant d'un rétrécissement de l'artère provoquent l'une et l'autre une albuminurie qui peut persister même quand le cours normal du sang est rétabli : par ce mécanisme une foule d'agents chimiques, dynamiques, plus encore physiques, le froid en particulier, propres à réaliser des anomalies dans la circulation, peuvent s'élever à la dignité de générateurs de maladies. En définitive, jadis tenus pour très importants, puis considérés comme sans action à l'heure des grandes découvertes microbiennes, ces divers agents reprennent aujourd'hui la juste place qui leur revient; il en est ainsi de l'iatro-mécanisme, parce que les perturbations de l'hydraulique troublent réellement le jeu des cellules.

LES ANÉMIES LOCALES

Anémie générale. — Anémie maladie du sang. — Pléthore sanguine; pléthore aqueuse. —— Les anémies locales. — Rôle du système artériel; les oblitérations; les thromboses; les embolies et leurs variétés. —— Symétrie des lésions et névraxe. — Influence des propriétés de l'embolie, de son origine, de sa nature, etc., sur l'évolution de la zone anémiée. —— Les infarctus; les différentes métastases. — Le rôle du système nerveux, des vaso-moteurs. — Anémies mécaniques; anémies spasmodiques. — Modifications des zones ischémiées. —— Anémies régionales; anémie d'un membre. —— Anémies viscérales; anémie du rein; anémies du foie, de la rate. —— Anémie du cerveau; désordres multiples; expériences de Brown-Séquard —— Anémies médullaires; travaux de Swammerdam, de Gull, etc.; paraplégies. — Recherches de Marinesco; lésions histologiques. — Anémie des troncs périphériques; les névralgies. —— Anémies des organes thoraciques; anémies du poumon. — Le département veineux. — Thromboses; embolies; caillots : mort subite. —— Anémie du myocarde; angor pectoris. —— Les réseaux périphériques; leurs spasmes. — Les réflexes; nerfs sensibles; nerfs presseurs. — Les centres périphériques; le pouls capillaire. — Phénomènes de compensation; équilibre de pression : iatro-mécanisme.

Résultats de ces processus d'ischémie. — Pâleur des zones anémiées; modifications thermiques. — Modifications dans le travail des glandes, dans l'activité du foie, du rein, de la rate, du pancréas, etc., dans l'énergie des échanges, dans les phénomènes cérébraux, médullaires, psychiques, sensitifs, moteurs, sensoriels. —— Lésions anatomiques. —— Importance des anastomoses. —— L'oxygène; l'acide carbonique. — Les asphyxies locales; la vie anaérobie. —— Modifications des surfaces muqueuses ou cutanées. —— La syncope, la gangrène des extrémités; maladie de Raynaud; ses symptômes, sa marche, son évolution, sa durée. —— Multiplicité des spasmes vasculaires, des anémies locales; variété dans leur étendue, dans leur intensité. —— Variété des causes : agents physiques, toxiques, mécaniques, chimiques, psychiques, infectieux. —— Influence des désordres vaso-moteurs, des tares nerveuses. — Rôle des maladies de la rate, de la moelle osseuse, des ganglions, des organes hématopoïétiques. —— Intervention de ces anémies locales dans les lésions circonscrites, dans les réactions nerveuses, dans l'infection, dans les troubles de la nutrition, etc.

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS SUR LES ANÉMIES

Les zones anémiées. — Les embolies. — Les infarctus. — Rôle du névraxe sur la symétrie des lésions. — Évolution de ces infarctus.

Modifications réalisées dans les divers appareils. — L'iatro-mécanisme. — Anémies d'un membre. —— La claudication intermittente. —— Anémies viscérales. — Anémies du système nerveux. — Anémies de l'appareil circulatoire.

Si on envisage l'anémie d'une façon générale, à titre de maladie du sang,

pouvant porter sur les éléments figurés ou solubles, on se trouve en présence de processus multiples, fréquents. On peut voir intervenir des causes nombreuses, variées, agissant par déperdition, par privation, par hémorragies, par sudations excessives, par éliminations glandulaires, urinaire, salivaire, sudorale, biliaire, pulmonaire ou autres ; on peut constater l'entrée en jeu de facteurs relevant du défaut d'aliments solides, liquides, gazeux, du manque d'air, des processus toxiques, infectieux, des vices nutritifs, de l'insuffisance de l'influx nerveux, etc. : c'est qu'en effet une foule d'éléments sont capables de faire osciller la composition du contenu vasculaire.

Au cours des diverses affections les hématies, en déficit au point de vue de la quantité ou de la qualité, offrent des anomalies concernant leur viscosité, leurs formes, leur richesse en fer, en hémoglobine, en oxygène, etc. ; les leucocytes sont granuleux, vacuolaires, dégénérés, dépourvus d'énergie motrice, etc. ; les hématoblastes sont peu abondants. D'autre part, la teneur du sérum en matières minérales, en substances organiques, en albumine, laisse à désirer.

Toutes ces modifications correspondent à des anémies qui prennent des noms divers, tels que chlorose, anémie par empoisonnement, anémie oxycarbonée, anémie des infections, anémie paludéenne. On oppose quelquefois, souvent à tort, ces anémies générales, *totius sanguinis*, à la pléthore considérée comme un état caractérisé par une masse sanguine supérieure à la normale ; assurément cette pléthore indique que l'arbre circulatoire est à son maximum de contenance : reste à savoir s'il n'y a pas excès d'eau, si la qualité vaut la quantité, si cette pléthore n'est pas purement aqueuse.

Quoi qu'il en soit, ces anémies générales interviennent peut-être plus souvent dans les troubles de l'économie que la congestion de l'ensemble de l'organisme. En revanche, les anémies locales, régionales, viscérales jouent un rôle infiniment plus effacé que les hyperémies, que les afflux sanguins ; c'est à peine si, à propos de la pathologie nerveuse, les Traités réservent un chapitre consacré aux désordres qui sont les conséquences d'une circulation insuffisante dans le cerveau ou dans la moelle.

Assurément, il est possible de concevoir telle condition capable de faire obstacle à l'arrivée du sang dans un organe, par exemple, dans le rein, dans la rate ; mais ces conceptions sont, en partie, plutôt théoriques. Une embolie assez volumineuse pour obstruer une branche du tronc cœliaque, en dehors des corps étrangers faisant par aventure irruption dans les vaisseaux, ne peut venir que du cœur gauche ou des parois de l'aorte. Or, il est exceptionnel que des végétations endocardiques, que des plaques athéromateuses atteignent des dimensions assez considérables ; tout au plus voit-on des oblitérations de la tibiale, de la pédieuse, etc., reconnaître cette origine.

Ce que l'on rencontre dans ce domaine artériel, ce sont des infarctus, c'est-à-dire des zones plus ou moins étendues, privées de toute circulation, à la suite d'une thrombose ou plus fréquemment de la formation d'un embolus.

Les éléments destinés à jouer le rôle d'obstructeurs naissent à l'intérieur ou à l'extérieur des canaux sanguins; tantôt ils sont autogènes, endogènes à la manière des fragments fibrineux, calcaires, fibreux, cancéreux ou plus rarement graisseux, tantôt ils se montrent exogènes à la façon des parasites, des bactéries, des bulles gazeuses, des vésicules adipeuses ; ces vésicules se rencontrent, du reste, également dans l'un et l'autre de ces groupes, tout comme les cellules, les végétations néoplasiques dont Tanara vient de dépister toutes les étapes, tout comme les infiniment petits.

Qu'ils soient vivants ou inanimés, actifs ou mécaniques, septiques ou dépourvus de toute malignité, ces mêmes éléments se retrouvent et dans la grande et dans la petite circulation, dans le cœur, dans le poumon, dans les artères, dans les veines. Insuffisants dans une foule de circonstances pour obstruer la lumière totale, ils servent en quelque sorte de centres de précipitation, de points d'appel pour les globules, les leucocytes, les filaments fibrineux; grâce à ces auxiliaires, ils parviennent à s'opposer complètement au passage du sang.

Il n'est pas inouï, quand on analyse ces phénomènes, de découvrir d'autres interventions, en particulier celle des vaso-moteurs. — Expérimentalement on obtient assez aisément la formation d'infarctus dans le tissu rénal, en introduisant des bactéries, en particulier des bacilles pyocyaniques, dans la veine marginale de l'oreille. Or, fait nettement établi, quand ces infarctus existent à droite, ils existent également à gauche; il est rare de les rencontrer unilatéralement.

Chez tous les animaux qui ont reçu des microbes dans la circulation générale, les capillaires viscéraux, ceux des reins plus spécialement, renferment des parasites; comment se fait-il que tantôt ces capillaires se montrent libres, tandis que tantôt ils apparaissent obstrués? Ces différences, pour une part, tiennent à ce que parfois les toxines paralysent les centres vaso-dilatateurs; dès lors, les vaisseaux se rétrécissent; dès lors, le calibre diminuant, l'oblitération devient plus facile, attendu que, pour un orifice donné, les difficultés de fermeture sont en partie proportionnelles au diamètre de cette fermeture.

L'influence constrictive partant des centres, on conçoit sans peine pourquoi ces lésions, ces anémies locales, ces zones dépourvues d'irrigation, s'observent des deux côtés. Aussi, en soutenant que la symétrie dans les foyers, dans les désordres anatomiques, indique une intervention nerveuse, la clinique, ici, n'est pas au fond mise en défaut; le *primum movens*, à coup sûr, est un microbe, un processus infectieux, une sécrétion bactérienne; mais, en définitive, ce microbe, ce processus, cette sécrétion n'aboutissent à ces oblitérations qu'en s'adressant au névraxe.

Il serait facile de poursuivre cette démonstration, de mettre en évidence le rôle de ce névraxe dans la distribution des manifestations infectieuses; l'absence aussi bien que la réalisation de cette symétrie fournissent des arguments. Chez les hémiplégiques, par exemple, le vaccin n'évolue pas

uniformément, il n'est pas à gauche ce qu'il est à droite; chez ces malades les broncho-pneumonies sont plus fréquentes du côté paralysé. D'autre part, agissez sur la circulation du rein, en irritant tels ganglions sympathiques de l'abdomen, à la manière de Trambusti, de Comta : vous verrez les germes affluer de préférence dans le territoire atteint.

La configuration vasculaire des zones, sièges de ces infarctus, a une importance considérable sur le degré d'anémie réalisée; on peut même dire que ces territoires, totalement privés de sang à l'heure de ces obstructions, ne se rencontrent que dans les tissus munis d'artères terminales. Il est clair, en effet, que les anastomoses périphériques pallient à une foule de lésions de cet ordre, à moins de thromboses, d'embolies énormes, fermant un vaisseau de large calibre.

Les destinées de ces départements anémiés sont des plus variables; elles dépendent pour une grande part des qualités, des propriétés des agents générateurs de ces perturbations. — Si ces agents ne sont autres que des fragments fibrineux, calcaires, fibreux, que des œufs de tænia, que des parasites d'une certaine catégorie, en particulier des hydatides, le tissu malade se résoudra en fines granulations, plutôt en granulations protéiques qu'en éléments graisseux; les voies lymphatiques, parfois les canaux sanguins du voisinage, plus encore les leucocytes, les phagocytes, absorberont ces éléments, ce deliquium; une cicatrice le plus ordinairement en dépression demeurera la trace de ce département jadis privé de sang; sur ses côtés les bourgeons des capillaires voisins, d'ailleurs congestionnés, assureront la nutrition.

Dans le cas où des infiniment petits entourés de globules et de fibrine ferment le vaisseau, les attributs de ces infiniment petits gouvernent l'évolution de cet infarctus qui suppure, devient le siège de processus putrides, gangréneux, suivant que ces parasites appartiennent aux bactéries génératrices de pus, de nécrobiose, etc.; en outre, de ce foyer peuvent partir de nouvelles embolies, allant occasionner ailleurs des perturbations analogues.

Ainsi s'expliquent, pour une part, les processus métastatiques demeurés jusque-là si obscurs; il existe des métastases cellulaires, puisque Lubarsch, Maximow, Charrin et Levaditi ont retrouvé dans les capillaires des poumons ou du myocarde des cellules du foie, de la moelle osseuse, du placenta, des débris de fibres cardiaques; il existe des métastases infectieuses, correspondant à ces embolies bactériennes; il existe des métastases chimiques, tels les dépôts d'urate de soude; il existe des sortes de métastases nerveuses qui ne sont pour ainsi dire autre chose que des transports d'influx.

Les symptômes, surtout les symptômes généraux, la fièvre, les frissons, l'hyperthermie, etc., sont en rapport direct avec la nature de ces agents; il en est de même de la durée, de la marche des accidents ultérieurs. — Le siège, l'étendue de ces anémies locales ont leur part d'influence dans la genèse de ces désordres.

Les causes de ces obstructions appartiennent au groupe des éléments

mécaniques; toutefois, il se peut que des influences spasmodiques s'ajoutent à ces processus; c'est ainsi qu'un rétrécissement vaso-constricteur facilite l'oblitération occasionnée par des germes que la fibrine mélangée à des leucocytes englobe bientôt, de façon à supprimer tout apport sanguin dans un territoire qui pâlit, se refroidit, et par suite à compromettre les fonctions physiologiques. Si, par exemple, il s'agit d'un muscle, la contractilité s'atténue; s'il s'agit d'un nerf, la neurilité fléchit; s'il s'agit de la peau, d'une glande, du cerveau, la sensibilité, les sécrétions diminuent, le tissu se ramollit, etc. — Des modifications fonctionnelles, anatomiques, morbides, peuvent venir compliquer ces désordres cellulaires, dont la genèse à la fois mécanique et spasmodique, vasculaire et nerveuse, etc., est souvent elle-même complexe : il importe de développer ces notions.

On connaît l'histoire de la claudication intermittente, claudication souvent douloureuse que l'exercice exagère; les travaux de Marey, de Chauveau, de Bouley, de Charcot, de Vulpian, etc., ont mis en lumière le mécanisme de cet accident; il dérive d'une vascularisation insuffisante, d'une anémie de la cuisse, de la jambe, du pied; il dépend d'un rétrécissement spasmodique ou autre de la fémorale; la contractilité des masses musculaires se ressent de ce défaut de circulation.

Ces perturbations varient naturellement avec la physiologie du viscère altéré. Liez, avec Max Hermann, Zielonko, l'artère rénale, l'artère hépatique; vous enregistrerez des modifications urinaires, biliaires, glycogéniques, modifications qui quelquefois persistent au delà de ces oblitérations. Il est également clair que les résultats de ces processus d'anémie, que les phénomènes qui en sont la conséquence oscillent avec la cause, avec la distribution, avec l'intensité, etc., de ces détériorations.

La privation de sang dans un membre fait naître de la douleur, du refroidissement, des troubles sensitifs, parfois de la gangrène sèche ou humide : la voie est préparée pour les infections. — Dans le rein, ce défaut d'irrigation peut occasionner des hématuries par fluxion collatérale, plus encore de l'albuminurie; dans la rate, dans le foie, il provoque la formation de points de côté, de tuméfactions compensatrices en rapport avec les dimensions, avec le nombre des infarctus développés; il détermine des désordres fonctionnels relatifs à la glycogénie, à l'uréopoïèse, à l'hématopoïèse, à la production de la bile, etc.

Au niveau des hémisphères, en raison de l'exquise sensibilité, de la haute dignité des cellules, on enregistre fréquemment des perturbations motrices, sensitives, du délire, des convulsions, des troubles du langage, etc. Cette anémie cérébrale n'est point uniquement la conséquence des thromboses, des embolies génératrices des foyers de ramollissement; des affections cardiaques, les myocardites chroniques, les dégénérescences des muscles, des dilatations des ventricules ou des oreillettes, des lésions valvulaires, principalement celles de l'aorte, sont aptes à l'engendrer; des dyscrasies, des réflexes, des spasmes, des in-

toxications, de l'action de la pesanteur, etc., sont également capables de faire naître ces défauts de vascularisation : des vertiges, des syncopes, des paralysies, des anesthésies, des apoplexies plus ou moins passagères, des céphalées, des aphasies incomplètes, des désordres sensoriels, etc., traduisent ces souffrances passagères ou durables des hémisphères. Plus récemment, l'influence de ces états d'anémie sur le sommeil, sur l'activité de l'esprit, a été étudiée avec soin.

Les paracentèses trop brusques, les applications trop prolongées de ventouses étendues, telles que les appareils de Junod, les saignées trop abondantes, les vaso-dilatations abdominales excessives nées sous l'influence du nerf de Cyon, font partie des causes propres à réaliser ce manque de sang encéphalique. — Expérimentalement Kussner, Brown-Séquard, en liant les carotides, les vertébrales, ont étudié ce phénomène; Hayem, de son côté, a noté avec soin les réactions qui se développent au niveau des centres supérieurs, quand la mort survient par hémorragie.

Swammerdam, Willis, Cumins, Duchek, Gull, Stenson, Abercrombie, etc., ont produit l'anémie de la moelle, en comprimant, en obstruant l'aorte abdominale; des contractures, des douleurs, des pertes du mouvement, des paraplégies, des perturbations sensitives, sont la conséquence de ces compressions, de ces obtructions. — Il est possible, d'après Marinesco, de faire naître, grâce à ce procédé, des lésions durables intéressant de préférence les cellules de la substance grise, de rendre ces cellules granuleuses; on voit, en outre, des activités karyokinétiques se développer dans la névroglie; plus tard les faisceaux blancs participent à ces détériorations, à une époque où la cause première a disparu.

C'est là, d'ailleurs, une loi générale; supprimez dans certaines conditions la ligature de l'artère rénale ou hépatique, les modifications cellulaires poursuivent leur évolution. — Les organes des sens, la vision, l'audition, le goût, l'odorat, comme le tact, subissent ces influences.

Chose singulière, dans les centres nerveux on a parfois de la peine à distinguer les processus congestifs des accidents anémiques, aussi bien pour les hémisphères que pour l'axe médullaire. Il en est ainsi quand il s'agit de nerfs périphériques; le défaut de sang, comme une hyperémie trop considérable, occasionne une évidente diminution de la neurilité : Brown-Séquard l'a démontré. Des douleurs, des plaques d'anesthésie ou d'hyperesthésie, divers symptômes névralgiques peuvent en résulter; d'autre part, grâce à ces actions nerveuses, les réflexes sont aptes à transporter à distance ces effets d'ischémie, à les diffuser dans des mesures variables ou à déterminer ailleurs, par compensation, des accidents de congestion.

L'anémie des centres nerveux est assurément, parmi celles qui portent sur les viscères, la plus étudiée, la mieux connue, surtout dans le groupe des insuffisances circulatoires d'origine artérielle.

En revanche, dans la catégorie des privations de sang d'origine veineuse celle du poumon tient une place importante. — La petite circulation est le rendez-vous de tous les obstacles, caillots, embolies du

réseau de retour; les oblitérations des branches de l'artère pulmonaire donnent lieu, suivant les dimensions des conduits obstrués, aux symptômes les plus retentissants ou les plus éteints. On peut assister à la grande attaque foudroyante de dyspnée avec mort subite; on peut enregistrer des accès angoissants conduisant à l'œdème, à la congestion; on peut noter simplement un point de côté, une légère accélération de la respiration.

Si on ausculte, on perçoit une série de modifications apportées aux bruits normaux, obscurité, râles sous-crépitants, souffle, submatité, etc. Plus tard, suivant le siège superficiel ou profond de l'obstruction, suivant son étendue, suivant ses qualités aseptiques ou virulentes, on assiste à l'apparition d'une pleurésie, à la création d'un foyer de suppuration ou à une simple résorption

On attribue à l'anémie du cœur les phénomènes de l'*angor pectoris*; on suppose que le défaut de circulation dans les coronaires engendre ces désordres, qui se traduisent par une douleur précordiale s'irradiant dans le bras gauche, par les angoisses de l'étouffement, par cette sensation qu'Elsner appelait *la pause de la vie*, etc.

A coup sûr, on peut observer des accidents plus ou moins analogues, en dehors de toute intervention de la part de ces vaisseaux; les constatations anatomiques, dans certains cas, en mettant en lumière l'intégrité de ces artères ne laissent subsister aucun doute. Il n'en est pas moins vrai que les obstructions de ces canaux sanguins par des thromboses, par des concrétions athéromateuses, par des rétrécissements spasmodiques, etc., conduisent à ces désordres : en irritant, avec Kronecker, Schimmelbusch, Schönlein, les nerfs du sillon interventriculaire de la face antérieure, à l'union du tiers supérieur et des deux tiers inférieurs de ce sillon, on réalise des troubles singuliers, une véritable folie du myocarde.

De ces anémies qui portent sur l'organe central il est permis de rapprocher celles qui ont trait aux vaisseaux périphériques, à ces contractions suivies parfois de dilatations qui se manifestent dans quelques territoires par le pouls capillaire, visible de préférence au niveau des ongles, du front, etc. Toutes ces circulations locales, en se fermant comme aussi en s'ouvrant, ont une action marquée sur la tension générale, sur l'activité des échanges, etc. ; fréquemment, grâce aux nerfs sensibles, aux nerfs presseurs, leurs mouvements sont réglés par des réflexes partis soit de l'endocarde ou de l'endartère, soit, dans d'autres circonstances, des surfaces muqueuses.

A côté de ces réflexes il convient de placer les centres situés aux extrémités; ces centres permettent d'expliquer le jeu de ces sortes de réservoirs périphériques qui interviennent dans la réalisation des compensations, dans la répartition du sang, dans le maintien de l'équilibre de pression; or, ce n'est pas là un mince service rendu à l'économie. Aussi, sans réduire en quoi que ce soit le territoire de l'infection, des maladies de la nutrition, des désordres toxiques d'origine externe ou des

dystrophies locales, il faut faire une place dans la genèse des affections aux perturbations de l'hydraulique : l'iatro-mécanisme, à côté des exagérations, contient une part de vérité.

CHAPITRE II

CHANGEMENTS RÉALISÉS DANS LES TERRITOIRES ANÉMIÉS

Les tissus, les organes privés de sang : modifications anatomiques ou fonctionnelles. — Vie anaérobie. — Maladie de Raynaud ; degrés divers, syncope ; asphyxie ; gangrène, déformations ; lésions ; formes aiguës ou lentes ; siège, pathogénie.

Multiplicité, variété des causes génératrices de ces anémies locales. — Influence de ces anémies dans les divers processus morbides.

Il est aisé de concevoir, de par la variété des perturbations mises en évidence, que les anémies locales, à côté de quelques processus communs, engendrent des changements qui sont en rapport à beaucoup d'égards avec la physiologie du tissu compromis.

Partout l'ischémie produit la pâleur, conséquence directe de l'état exsangue, la diminution du calorique, l'abaissement du travail fonctionnel. Partout, dans ces conditions, les glandes sécrètent moins abondamment ; le rein élimine moins de substances ; le foie détruit moins de poisons, fabrique moins de bile, contient moins de glycogène, fournit moins d'urée ; la rate laisse le sang s'altérer plus aisément ; le pancréas incomplètement irrigué ne maintient plus l'équilibre glycosurique ; le poumon ne permet pas à l'hématose de s'effectuer assez promptement ; le cerveau, suivant Pecor, Stenson, la moelle, d'après Weill, Spronck, ne donnent plus l'influx nécessaire aux opérations psychiques, sensitives, sensorielles ou motrices.

Les éléments anatomiques subissent des dégénérescences étudiées par Israël qui a vu les l'épithéliums des tubuli se remplir de granulations d'Altmann et parallèlement les ganglions s'hypertrophier ; les muscles devenus plus vulnérables sont le siège de crampes, de contractions qui accompagnent ces ischémies de la fibre striée ; les coliques intestinale, hépatique, rénale, etc., spasmes des fibrilles lisses, surviennent quand ces fibrilles sont privées de sang.

Sous l'action du froid, sous l'influence des compressions ou de tout agent capable de provoquer des spasmes, la nutrition intime, comme l'ont signalé Döhring, Stricker, Lewinson, Heidenhain, Bubnoff, éprouve de notables changements ; ces changements s'accentuent quand les anastomoses, dont le rôle a été étudié par Leyden, Gull, Recklinghausen, font totalement défaut.

L'oxygène manque rapidement, mais l'acide carbonique continue fré-

quemment, pendant quelque temps au moins, à se produire; la vie anaérobie se poursuit; une sorte d'asphyxie se réalise; les échanges sont profondément troublés, ainsi que l'ont clairement établi Nasse, Rogovitsch, Pflüger, Aubert, etc. Du reste, la répartition des globules rouges, celle des leucocytes subissent d'importantes modifications, en vertu des processus d'œdème et de diapédèse, en dépit des compensations indiquées par Cohnheim; parfois, sous l'action d'agents variés ces leucocytes sont en un instant ou plus rares ou plus abondants; il s'agit de phénomènes de distribution, de répartition, qui n'ont habituellement rien à voir avec la multiplication.

En général ces désordres font fléchir la résistance des tissus; ils facilitent l'arrivée, la pullulation des germes, en particulier au niveau des surfaces, au niveau de la muqueuse digestive, de l'épiderme, même dans les couches profondes, etc. Sur ces surfaces, plus spécialement à la périphérie, dans le derme, les anémies locales donnent lieu à des accidents singuliers, variables dans leur aspect comme dans leurs conséquences : telle la syncope locale.

Dans cette syncope locale l'un des doigts de la main pâlit; il se refroidit subitement sans cause provocatrice ou bien à l'occasion d'un léger abaissement thermique, d'une simple émotion; la peau prend une teinte d'un blanc mat ou jaunâtre; parfois, mais rarement, elle se couvre d'une sueur froide; la température locale fléchit; la sensibilité à la piqûre est anéantie: seule la perception à la chaleur peut être conservée, bien qu'émoussée; cette extrémité digitale reste immobile, en quelque sorte paralysée : c'est le phénomène du doigt mort. — Cet état dure pendant quelques instants, une heure, deux heures, même davantage; puis les parties retrouvent leur coloration, leur état habituels. L'accès n'est pas douloureux; néanmoins il est quelquefois suivi d'une période de réaction accompagnée de sensations plus ou moins pénibles, rappelant celles de l'onglée.

Cet accès reste le plus souvent limité à une ou plusieurs extrémités digitales; chez un malade donné chaque poussée du mal débute ordinairement par une main déterminée ou simultanément par les deux; les autres sont atteintes immédiatement après, presque toujours dans un ordre invariable. — Quand les phénomènes se produisent sur une partie plus étendue du membre, les troubles circulatoires sont plus prononcés; le pouls devient presque imperceptible.

Dans l'asphyxie locale proprement dite, état un peu plus grave, ces extrémités présentent une teinte cyanique plus ou moins accentuée : tantôt la peau est bleuâtre; tantôt elle est violacée, noirâtre. — La pression détermine l'apparition d'une tache blanche qui met longtemps à se dissiper, en raison de la lenteur de la circulation capillaire; l'œdème, s'il existe, est très léger. — La sensibilité tactile est abolie; la douleur est presque constante; les malades accusent d'abord un engourdissement pénible, une vive sensation de brûlure, d'élancements; cette douleur peut même être le phénomène primitif, précédant l'apparition de la nuance

asphyxique; bientôt survient une période de réaction, accompagnée de fourmillements insupportables; la pigmentation se modifie aussi bien au centre, où apparaissent des plaques moins livides, qu'à la périphérie, où se montre une zone vermeille. — Ces différentes parties se rejoignent assez vite; l'extrémité seule des doigts demeure rouge foncé; enfin cette coloration elle-même disparaît : l'aspect normal se rétablit. — Dans l'intervalle des crises les régions atteintes ne présentent aucune altération; il peut cependant à la longue s'y produire une accumulation de graisse amenant une sorte de faux œdème.

Cette description tant de la syncope que de l'asphyxie locales ne s'applique qu'aux cas typiques. Fort souvent ces deux états s'associent; ils alternent dans les mêmes territoires ou s'observent simultanément sur un doigt déterminé, qui en certains points présente une pâleur absolue, tandis que dans d'autres la teinte est noirâtre.

En dehors de ces types, il existe des formes atténuées caractérisées par des souffrances très légères, par des troubles circulatoires peu marqués.

Quand les accidents de gangrène doivent se montrer, les extrémités d'abord pâles prennent rapidement une nuance lilas ou bien elles présentent d'emblée une rougeur livide analogue à celle des engelures; le bout des doigts offre une coloration violacée, perceptible par transparence sous les ongles. — Des fourmillements, puis des élancements, enfin de pénibles sensations se font sentir dans ces territoires frappés; ces sensations ne restent, d'ailleurs, pas constamment limitées; elles peuvent irradier dans tout le membre; leur violence arrache parfois des hurlements aux malades qui cherchent un soulagement en plongeant leurs tissus dans l'eau froide ou en les enveloppant de linges glacés. — Ces processus procèdent par des accès interrompus par des périodes d'un calme relatif.

Au moment des paroxysmes la teinte cyanique de ces extrémités s'exagère; cette intensité de la douleur forme contraste avec la disparition complète de la sensibilité dans les parties atteintes. — Les téguments paraissent gelés; l'exploration thermométrique dénote à ce niveau un abaissement de la température de plusieurs degrés par rapport aux parties saines; la colonne mercurielle peut ne pas dépasser 18 ou même 15; par contre, il y a parfois une légère augmentation de la chaleur aux poignets, à la paume des mains, c'est-à-dire immédiatement au-dessus des zones atteintes, comme dans les cas de gangrène par oblitération vasculaire. — Au bout de quelques jours, les doigts deviennent presque complètement noirs; des marbrures livides se dessinent sur le trajet des veines collatérales, elles remontent plus ou moins haut sur le membre correspondant. A ce moment, on voit les accidents aboutir soit à la production de phlyctènes, soit au parcheminement des extrémités, soit à la formation d'escarres.

Ces phlyctènes se développent au bout de la phalangette; ordinairement petites, plus ou moins nombreuses, elles ne tardent pas à se

déchirer ou à se dessécher. — Si elles se rompent, elles laissent échapper un liquide séro-purulent; le derme mis à nu présente une excoriation. Si elles ne s'ouvrent pas, le liquide se résorbe; elles se déshydratent, brunissent, se détachent par plaques, mettant à découvert des ulcérations superficielles à fond lisse, rouge ou d'un violet pâle. Dans les deux cas, les érosions se ferment en peu de jours; à leur place se produit d'abord une légère saillie, qui s'affaisse bientôt pour laisser voir une petite cicatrice blanche, déprimée. Pendant que s'opère ce travail de réparation, les parties se réchauffent; leur teinte asphyxique s'atténue, finit par s'effacer; les téguments reprennent leur couleur normale, mais pour un temps habituellement limité. — Cette série de phénomènes ne tarde pas, en effet, à se reproduire sur les différents doigts, qui à la longue présentent un aspect flétri, chagriné.

Cet état parcheminé peut survenir d'emblée, sans avoir été précédé de la formation de phlyctènes; l'extrémité digitale, qui était violacée, offre une teinte fauve ou jaune; la peau se ratatine, se racornit : c'est une sorte de momification. Au bout de quelques journées, des pellicules épaisses se détachent par lambeaux du doigt malade.

Quand le processus gangreneux prend d'emblée toute son intensité, l'ongle, les téguments de la phalangette présentent une teinte d'un noir foncé; il se produit une véritable mortification, qui demeure toujours moins profonde qu'on n'est porté à le croire. Un travail d'élimination ne tarde pas à s'établir; un cercle inflammatoire, puis un sillon apparaissent autour des parties mortifiées; du pus se fait jour dans ce sillon, sous le bord unguéal; enfin une escarre de 1 à 2 millimètres d'épaisseur se détache, laissant à nu les papilles du derme. — La cicatrisation commence aussitôt; elle est ordinairement rapide; parfois cependant elle est retardée par l'apparition réitérée, au niveau de la cicatrice en voie de formation, de croûtes dures qui en tombant mettent à découvert une nouvelle ulcération.

Lorsque les accidents se sont renouvelés plusieurs fois, les doigts s'amincissent, s'effilent, s'indurent; leurs extrémités apparaissent couvertes de petites cicatrices blanches, déprimées. — Les ongles sont déformés; leur chute au cours des paroxysmes n'est pas très rare; toutefois, qu'ils tombent ou non, leur croissance est toujours troublée; elle s'arrête pendant le temps que durent les grandes douleurs des sphacèles; quand ils recommencent à pousser, ils offrent à leur surface une dépression transversale. — Rarement ces extrémités digitales sont le siège d'une mutilation étendue, résultant d'une propagation du processus gangreneux à la phalangette; lorsque pourtant cette phalangette est profondément atteinte, son extrémité se nécrose, disparaît; le tissu unguéal qui n'est plus soutenu se recourbe, conservant définitivement sa déformation.

Toutes ces variétés d'évolution, production de phlyctènes, parcheminement, nécrobiose proprement dite, peuvent se combiner entre elles, se présenter simultanément ou successivement chez le même individu, quel que soit le siège de la lésion. — Ces descriptions ne s'appliquent pas, en

effet, exclusivement aux cas où la maladie de Raynaud se localise aux doigts ou aux orteils ; c'est là sans doute son siège habituel, soit qu'elle occupe les quatre extrémités à la fois, soit qu'elle se limite aux mains ou aux pieds; mais elle peut siéger simultanément au nez, au pavillon de l'oreille, aux pommettes, etc. ; on a même signalé des taches de gangrène aux talons, aux malléoles externes, à la pointe du coccyx. Cependant, il est rare que, dans ces régions, cette maladie dépasse le degré de l'asphyxie locale; de plus, il est exceptionnel qu'elle s'y cantonne en respectant les segments terminaux.

La symétrie est un des caractères de ce mal; elle n'est cependant pas constante, car on a vu l'anémie, la nécrose se limiter à un ou plusieurs orteils d'un seul pied; nous savons, d'ailleurs, que l'affection peut atteindre d'autres régions que les extrémités; une observation de Raynaud lui-même le prouve, puisque cet auteur a, en effet, constaté, au moment des paroxysmes, des troubles de la circulation oculaire consistant en un resserrement des vaisseaux rétiniens.

L'état général est ordinairement satisfaisant; il n'y a pas de fièvre; l'appétit est conservé ; à l'heure des accès le contenu vésical présente parfois les caractères des urines nerveuses. — Le pouls, constamment perceptible dans les artères des membres atteints, reste normal; il peut cependant perdre de son ampleur, devenir intermittent ou irrégulier, plus habituellement un peu fréquent; de temps en temps on note un retard dans la pulsation ; par exception l'examen du cœur révèle des palpitations, des irrégularités, un léger bruit de souffle : tous ces troubles sont fugaces.

L'évolution de la maladie est toujours assez lente ; il faut pourtant distinguer, en dehors des observations à marche relativement rapide qui constituent la forme aiguë de l'affection, des cas à évolution paresseuse entrecoupée de périodes de rémission : c'est le type chronique. — Cette forme aiguë répond aux faits graves, caractérisés par une gangrène précoce, profonde : Raynaud divise leur durée en trois périodes. La première, période d'invasion, presque toujours insidieuse, persistant durant quelques jours ou un mois, comporte des phénomènes d'asphyxie locale ; à la période d'état qui se poursuit pendant une ou deux semaines appartiennent les crises douloureuses, la formation des escarres; la période d'élimination, de cicatrisation, de beaucoup plus importante, peut cependant être achevée en quelques septénaires, bien qu'on l'ait vue n'être complète qu'au bout d'un an et davantage.

A la forme chronique appartiennent les cas le plus ordinairement bénins, qui se perpétuent durant un temps considérable avec des phases d'intermission. — Le premier accès débute brusquement, à la suite d'une émotion, d'une suppression de règles; il dure plusieurs journées, plusieurs semaines; rarement continu, plus souvent rémittent ou intermittent, il affecte dans ce dernier cas le type quotidien. Les autres accès se produisent à des intervalles de semaines ou de mois; ils surviennent sans

cause appréciable ou sont ramenés par les mêmes facteurs qui ont présidé au début. A la longue, il semble s'établir une sorte d'accoutumance; les poussées deviennent moins graves; toutefois, les parties restent presque continuellement froides et engourdies.

L'affection n'aboutit pas toujours à la gangrène; elle peut guérir sans avoir dépassé le stade d'asphyxie locale; les tissus reprennent alors leur aspect habituel. Dans quelques cas cependant la peau ne recouvre jamais sa coloration; elle peut même s'indurer, revêtir, aux doigts surtout, un aspect qu'on ne saurait distinguer de la sclérodactylie; les téguments des mains épaissies demeurent lisses, sans pouvoir ni se plisser ni glisser sur les couches sous-jacentes; les phalanges, le métacarpe demi-fléchis sont immobilisés dans cette position. Cette asphyxie locale est donc parfois un mode de début de la sclérodermie; ces deux maladies ont, d'ailleurs, un si grand nombre de caractères communs que certains auteurs confondent en une seule affection cette gangrène symétrique et les formes circonscrites de cette sclérodermie.

Pour Raynaud, il s'agit d'une névrose caractérisée par une irritabilité extrême des centres vaso-moteurs de l'axe gris spinal. — A un resserrement peu prolongé des capillaires, des artérioles ou des veinules, correspond la syncope locale. — Si la constriction de ces artérioles persiste alors que celle de ces veinules moins riches en fibres musculaires disparaît, le sang noir reflue des gros troncs dans les canaux élargis : c'est l'asphyxie locale. — Si le spasme vasculaire atteint d'emblée une grande intensité ou une longue durée, la gangrène survient, tout en demeurant plus ou moins limitée, parce que ce spasme finit toujours par cesser. — Cette constriction vasculaire semble être d'origine réflexe; elle aurait pour point de départ une irritation périphérique soit externe, comme l'action de l'air froid, soit interne, comme la période menstruelle; cette excitation serait réfléchie par le centre vaso-moteur médullaire, d'où la symétrie des phénomènes morbides.

Vulpian a indiqué qu'il n'était pas nécessaire de faire intervenir ces centres supérieurs; il admet que ce resserrement peut être produit par les ganglions situés sur le trajet des fibres vaso-motrices, tout près des parois de ces canaux sanguins; la prédisposition locale naît sous l'influence d'une modification générale de l'économie; elle doit être à peu près égale dans les régions homologues des deux parties du corps. — La répartition du mal peut, d'ailleurs, n'être pas symétrique.

Pour certains auteurs, des troubles vaso-moteurs, de quelque durée qu'ils soient, ne sauraient suffire à produire la nécrose des tissus ischémiés; il faut qu'à ces troubles s'ajoute un affaiblissement sensible de l'influence trophique du système nerveux; comme on a décelé des lésions dans les nerfs collatéraux des doigts, ils estiment que les accidents doivent être mis sur le compte d'une névrite périphérique.

Enfin, à l'hypothèse de l'origine exclusivement névropathique on a cherché récemment à substituer une autre théorie; on a soutenu que

des altérations vasculaires, peut-être secondaires à des désordres cérébro-spinaux, sont la cause prochaine du sphacèle; ces altérations ne seraient autre chose que des modifications histologiques d'artérite oblitérante analogues à celles de la sclérodermie, affection dont nous avons signalé les affinités avec la gangrène symétrique.

Si nous insistons sur ces anémies cutanées, c'est qu'il s'agit là d'accidents visibles à l'extérieur, mais les mêmes processus intervenant dans la profondeur des organes provoquent des modifications tout aussi importantes, dont la valeur oscille avec leur durée, leur étendue, avec la dignité du tissu frappé, etc.

Une série de causes sont propres à influencer les proportions des principes composant le sang; citons l'élasticité des vaisseaux, leur friabilité, leur contractilité, leur distribution terminale; citons encore les vaso-moteurs, leur irritabilité mise en jeu sous l'influence des agents physiques, des compressions, des chocs. En un mot, en dehors de l'action du froid, une foule de facteurs mécaniques, circulatoires, etc., entrent en ligne de compte; la liste de ces facteurs est, du reste, difficile à épuiser, attendu qu'on est en droit d'ajouter des principes toxiques venus de l'extérieur ou issus de la vie des cellules de l'économie, dans d'autres cas de celle des bactéries dont les sécrétions se montrent parfois vaso-constrictives; on peut citer encore des phénomènes psychiques, des émotions, des processus d'inhibition, des lésions de la moelle des os, de la rate, des ganglions, etc. : tous ces éléments sont, en effet, capables de déterminer des anémies.

Ces anémies restreintes interviennent, comme le prouve l'histoire de la maladie de Raynaud, dans des affections purement locales; elles interviennent dans les infections, en favorisant leur évolution grâce aux détériorations des tissus; elles interviennent dans les névropathies, en modifiant l'excitabilité de l'écorce ou des autres territoires, conformément aux enseignements de Kussmaul, de Tenner, de Weir Mitchell, de Jonkow, etc.; elles interviennent dans la nutrition, dans les perturbations qui en dépendent, en troublant les combustions, les oxydations, en abaissant, suivant Bohland, les échanges respiratoires; elles interviennent dans le jeu des viscères, en perturbant l'activité des glandes; elles interviennent dans la physiologie des surfaces, des membranes de revêtement, en agissant sur le rayonnement, sur les éliminations, sur la température; elles interviennent en amenant la formation de produits plus toxiques qu'à l'état normal, produits que les urines éliminent en partie, mais qui irritent aussi les tissus; elles interviennent en provoquant des dégénérescences, en particulier celles qui sont dues, comme la dégénérescence graisseuse, à l'insuffisance de l'oxygène, etc.

Le sang est, en somme, avec la fibre nerveuse, le moteur des actes nutritifs ou fonctionnels, des mutations statiques ou dynamiques; il apporte les principes utiles, il entraîne ceux qui sont nuisibles; son absence a pour conséquence la torpidité de tous les phénomènes vitaux.

DES ŒDÈMES

Les éléments des œdèmes; sérosité; leucocytes; transsudation. — Actions nerveuses. — Infiltration superficielle; infiltration profonde. — Rôle des canaux lymphatiques. — Altérations intimes; lésions histologiques. — Travaux de Young. — Lésions des nerfs, des ganglions, des vaisseaux. — Dilatation des capillaires de la lymphe. — Induration; aspect extérieur du revêtement externe atteint d'œdème; déformations; modifications dans la coloration, dans la température. — Œdème mou; œdème dur. — Œdèmes blanc, rosé, rouge, cyanique. — Œdème dans les séreuses, dans les viscères. — Composition chimique des sérosités épanchées. — Caractères passifs et actifs du phénomène. — Causes de la coloration, de l'épaississement. — Œdèmes du poumon; prédominance des œdèmes de cet organe sur les œdèmes des autres viscères. — Laxité du tissu conjonctif. — Œdème du foie; la diathèse veineuse. — Œdème du rein, de la rate, du tube digestif, des tissus hématopoïétiques, des organes des sens, du système nerveux, du myocarde, des séreuses, etc.

Multiplicité des causes; causes physiques, toxiques, vasculaires, diathésiques, infectieuses. — Variabilité des symptômes suivant le siège, le facteur étiologique, l'intensité des lésions, etc. — Œdème dans le rhumatisme; historique; fréquence des localisations cutanées; existence ou absence des lésions articulaires. — Déterminations viscérales. — Formes variées de l'œdème du tissu conjonctif. — Caractères phlegmasiques; disposition; aspect; répartition. — Œdème rhumatismal du crâne, de la face. — Les nodosités. — Coexistence de diverses manifestations cutanées rhumatismales. — Caractères de cet œdème rhumatismal : fugacité, mobilité, déplacement. — Œdème inflammatoire ; mobilité moindre.

Manifestations viscérales des diathèses. — Congestion, inflammation, anémie, œdème. — Forme œdémateuse. — Œdème pulmonaire ; symptômes extérieurs; auscultation. — Formes multiples; forme aiguë ; forme modérée. — Rapidité dans l'apparition, dans la disparition ; déplacements. — Arthritisme et œdème. — Les humeurs. — L'eczéma. — La peau. — Œdème dans les affections du névraxe. — Œdème dans les lésions du cerveau, de la moelle; œdèmes sensoriels. — Œdème dans les lésions de la périphérie; importance des lésions des troncs nerveux : expérience de Ranvier. — Les filets sympathiques; travaux de Boddaert. — Œdèmes réflexes : hémianasarques; chocs; froid. — Œdème angéio-neurotique. — Œdème dans les névroses; œdèmes colorés. — Œdèmes récurrents, à retour. — L'œdème dans les infections, les phlegmons, les abcès, les lymphangites, les érysipèles, les fièvres éruptives, les gangrènes. — Les microbes de l'œdème : bactéridie; staphylocoques; microbe pyoseptique de Richet et Héricourt; streptocoques. — Travaux de Butler, de Hamburger. — Les germes anaérobies ; œdème malin; gangrène gazeuse. — La scarlatine.

La digestion des tissus. — Les phénomènes vaso-moteurs ; la pression. — Altération du sang, des vaisseaux, du cœur. — Lésions du foie, des reins, des nerfs. — Les cachexies des infections chroniques ; la malaria ; la tuberculose ; le cancer. — Les thromboses; les phlébites. — Les dégénérescences. — Infiltrations des différents tissus, des divers organes. — Les séreuses ; œdèmes locaux, articulaires, hydarthroses. — Sérosités bactéricides, antitoxiques. — Cultures. — Résorption,

[A. CHARRIN.]

—— Lésions durables, chroniques de ces tissus, de ces organes; lésions aiguës. — Larynx : glotte, etc.

Œdème dans les maladies du cœur, du rein, du foie, du poumon, etc. — Séméiologie. —— Le myxœdème. —— Œdème par injection d'extraits de capsules surrénales, de pancréas. — Recherches de Gluzinski, de Bouchard. — Toxines et produits organiques générateurs d'œdème. —— Les maladies du sang; les anémies, la chlorose. —— Rôle des lymphatiques, des ganglions. —— Variété dans les causes; variété dans le traitement. —— Intervention de l'hérédité; les œdèmes familiaux. —— Le sclérème. — L'œdème et les divers processus. —— Rôle des vaisseaux, des veines, des artères, des capillaires, des lymphatiques. — Rôle du cœur; conditions physiques de la circulation; l'osmose. — Influence des nerfs; les vaso-moteurs; les filets sympathiques. —— Les dyscrasies. — Les lésions viscérales. — Les affections locales. — Les diathèses. — Les réactions nerveuses. — L'infection.

CHAPITRE PREMIER

L'ŒDÈME — LÉSIONS — MODIFICATIONS ANATOMIQUES

Œdème cutané. — Modifications extérieures; changements de coloration. — Lésions d'infiltration. — Altérations des lymphatiques. —— Température locale. — Les colorations. — Variétés. — Les principes chimiques.

Œdèmes viscéraux. — Importance des œdèmes thoraciques. —— Œdèmes du foie, du rein, de la rate, du tube digestif; œdèmes des organes hématopoïétiques, du névraxe, du cœur, des séreuses.

L'épaississement, la mollesse, la dépressibilité de la peau, la disparition des formes ou des saillies, des changements dans la teinte, dans la nutrition, dans la température, des variations dans les sécrétions, dans les exsudations ou les diverses fonctions, etc. : telles sont les principales modifications que produit l'œdème.

Si on recherche les lésions fixes, on reconnaît que les faisceaux sont écartés les uns des autres, séparés par de la sérosité contenant des leucocytes plus nombreux qu'à l'état normal. — Les cellules deviennent globuleuses; leur protoplasma apparaît semé de grains en voie de dégénérescence; les vaisseaux se gorgent d'hématies; dans les éléments adipeux on observe une transformation granulo-graisseuse du contenu situé entre la membrane de la vésicule et la gouttelette.

Tant dans l'œdème passif que dans l'œdème actif on constate une infiltration de globules blancs dans les mailles du tissu conjonctif, phénomène que Cohnheim considérait comme caractéristique de l'inflammation. De plus Ranvier a montré que la tension exagérée du sang au sein des réseaux capillaires figure parmi les causes du départ de la sérosité ou des leucocytes, même en dehors de l'oblitération des veines; la transsudation des liquides s'effectue quand se produit l'atonie des vais-

seaux : il suffit de paralyser leurs fibres musculaires en détruisant le tonus vaso-moteur.

Sous l'action de ce mécanisme un grand nombre de ces œdèmes se développent dans l'épaisseur de la peau, par exemple, l'urticaire, l'érythème papuleux, etc. ; mais il est rare que l'infiltration généralisée de toute une région survienne primitivement ; quand elle se réalise, on doit le plus souvent invoquer une influence névroparalytique. C'est ainsi qu'on voit parfois, chez des sujets atteints d'hémorragie ou de ramollissement cérébral, ces infiltrations se montrer en quelque sorte d'emblée dans les membres frappés d'hémiplégie, sans qu'on trouve d'obstacle bien manifeste à la circulation en retour ; à vrai dire ces lésions centrales s'observent assez fréquemment chez des artério-scléreux.

Pourtant ce n'est pas ordinairement de cette façon que se développe cet œdème cutané ; habituellement il est consécutif à celui des zones plus profondes, à celui du tissu cellulaire réalisé depuis longtemps. — Au début, quand la sérosité n'occupe encore que ce tissu cellulaire plus ou moins lâche, la peau est luisante, lisse, polie ; si on la déprime avec le doigt, on sent parfaitement que ce n'est pas elle-même qu'on écrase, mais bien les mailles sous-jacentes distendues par cette sérosité ; puis, au bout de quelques semaines, si cet accident se développe, il envahit le derme : à ce moment l'aspect change. — Au niveau des parties gonflées on n'éprouve plus la sensation d'une membrane mince, élastique ; lorsqu'on prend cette paroi entre l'index et le pouce, de manière à former un renflement, l'empreinte digitale persiste ; en même temps sur certains points apparaissent des taches blanches, isolées ou confondues, donnant naissance à des sortes de réseaux ; ces taches font saillie comme le centre des papilles ortiées ; elles s'accentuent, si on tente de plisser les téguments. A la partie supérieure de la cuisse, au niveau du triangle de Scarpa, sur les parois abdominales, au-dessus du pli de Fallope, ces plaques sont ordinairement plus marquées ; souvent, à leur niveau, lorsque la distension profonde est devenue excessive, l'épiderme s'éraille finement, formant des vergetures ; il peut enfin se rompre, en présentant une crevasse qui donne issue à du liquide.

Teichmann a entrepris des recherches relatives aux modifications subies par les canaux lymphatiques au cours de ces processus ; mais le travail le plus important est celui de Young. Cet auteur, en effet, a découvert dans la peau œdémateuse, en dehors de ces canaux lymphatiques, de grands espaces circonscrits par des faisceaux fibrillaires épais ; d'un autre côté, des travées émanent des tractus, très délicats pour la plupart, qui traversent ces cavités dans tous les sens en formant un réseau des plus élégants. Ces cavités dépourvues de paroi propre communiquent les unes avec les autres de manière à constituer un véritable système caverneux ; Young les considère comme des lacs réservés à la lymphe ; dans le liquide qui les gorge il a trouvé une grande quantité de globules blancs ; toutefois la signification qu'il attribue à ces espaces cloisonnés

ne se trouve nullement en rapport avec certaines données relatives à la structure des capillaires lymphatiques du derme; une semblable disposition paraît surtout répondre à la description faite par Ranvier de l'état du tissu conjonctif infiltré; tout porte à croire que ces cavités ne sont que des mailles fibreuses du chorion dissociées par l'accumulation de la sérosité. — Les notions histologiques possédées à l'époque où Young publia son travail étaient telles que l'œdème ne pouvait s'expliquer ni par la théorie de Virchow, ni à l'aide de la conception peu différente de Recklinghausen : il fallait nécessairement admettre des dilatations des canaux. Les modifications observées sont analogues soit à celles que revêt le tissu conjonctif, quand on sépare artificiellement ses éléments par une injection interstitielle, soit à l'aspect qu'il acquiert naturellement, lorsque cette séparation est effectuée par du liquide. — Ajoutons que ces recherches, que ces examens révèlent aussi des lésions des nerfs, des ganglions, des artérioles.

Si on fait une coupe de la peau après une longue durée de ces infiltrations, on voit que l'épaisseur est légèrement augmentée; les vaisseaux sont apparents, gorgés de sang. Dans le derme on décèle, entre les faisceaux fibrillaires, un certain nombre de globules blancs plus ou moins abondants, plus nombreux que les cellules mobiles; ils forment des amas ou des îlots irrégulièrement disséminés.

Toutefois, ce sont les capillaires lymphatiques qui semblent présenter les modifications les plus marquées. — Leur section ne se montre nullement sous la forme de cavités cloisonnées par des filaments, mais bien sous l'apparence de lacunes revêtues intérieurement d'un endothélium continu, formé d'éléments à gros noyaux vésiculeux, reposant sur une mince couche de fibres élastiques; leur dilatation, dans ces conditions, paraît sensiblement constante; elle fait acquérir à ces vaisseaux des dimensions considérables dépassant de beaucoup celle des plus gros troncs sanguins du tégument; de proche en proche, comme l'ont vu Boddaert, Lederrhose, la lésion s'étend aux ganglions.

Lorsque ces détériorations existent depuis un certain temps, le derme s'épaissit de plus en plus; on le voit s'hypertrophier, en particulier au niveau des membres inférieurs, chez des malades atteints d'une enflure des jambes entretenue pendant des mois, des années, par une affection cardiaque ancienne ou développée au cours de certaines cachexies.

Les modifications qui surviennent dans ces circonstances sont bien connues; il se forme des indurations, de préférence autour des malléoles, sur la face dorsale du pied, sur les parties latérales de l'abdomen; ces indurations intéressent à la fois la peau, le tissu adipeux sous-cutané qui dans ces cas prend toujours un développement assez considérable. L'œdème dur est dès lors constitué; il devient difficile de déprimer l'épiderme, qui ne reçoit plus l'empreinte du doigt comme une cire molle, mais donne lieu à une sensation de résistance élastique. En même temps, la surface, de lisse, de polie qu'elle était, devient rugueuse; les

orifices pileux s'écartent, s'élargissent; à leur niveau on aperçoit une coloration plus ou moins prononcée.

Extérieurement, à l'œil nu, ces diverses modifications se traduisent par une série de caractères du reste variables. — Quand on examine une région ou un membre œdématiés, on les trouve augmentés de volume, irrégulièrement ou régulièrement déformés, accrus dans toutes leurs dimensions. La peau ne présente plus sa couleur habituelle ; d'une pâleur mate, cireuse, tirant sur le jaune lisse, brillante par places, luisante, translucide, elle laisse diffuser la lumière; sa tension, son amincissement sont considérables; une rupture paraît imminente. Les irrégularités sont effacées; les dépressions, les sillons, les rides, les méplats, tout est sur le même plan; s'il s'agit d'un membre, il prend l'apparence cylindrique; s'il y a eu auparavant des cicatrices, le revêtement externe à leur niveau est plus tendu, plus mince. — Lorsqu'à l'aide du bout du doigt on fait une dépression, de préférence sur un plan résistant, il se forme, par refoulement de la sérosité, ce godet pathognomonique de l'œdème qui se montre assez persistant.

Au palper la température locale est abaissée; d'un autre côté, il existe une gène fonctionnelle d'autant plus marquée que l'enflure est plus accentuée; à cette gène s'ajoutent une sensation de lourdeur, de pesanteur; un tiraillement modérément douloureux augmenté par la pression; de plus, si l'on vient à piquer, il s'écoule un liquide jaunâtre, clair, transparent.

Certaines localisations font que cette apparence subit quelques changements : c'est ainsi qu'aux paupières, au scrotum, cette infiltration prend un développement exagéré par suite de la laxité des tissus : elle semble constituer un véritable épanchement.

La durée de cet œdème blanc, mou, est variable; il peut aboutir, quand les conditions qui l'ont engendré ont cessé d'exister, à une résolution plus ou moins prompte; dans d'autres circonstances la peau distendue se fissure, la sérosité s'échappe spontanément.

Si la cause productrice persiste, on a bientôt de nouvelles modifications de la membrane cutanée : cet œdème devient dur. La surface, normalement lisse et polie, prend un aspect rugueux; les orifices glandulaires s'écartent, s'élargissent; leur fond présente une coloration violacée ou bleuâtre; il en résulte un piqueté assez régulier. — Quand on essaye de faire un pli, en serrant entre l'index et le pouce une certaine épaisseur de tégument, on produit, en ramenant la sérosité sous l'épiderme, des sortes de petits îlots blancs compris entre les dépressions pileuses, de telle sorte que la peau prend l'apparence d'un tissu chagriné à gros grains.

On rencontre une variété d'œdème sous-cutané qui garde les caractères essentiels de l'œdème blanc, à savoir la dépressibilité, l'empâtement, etc.; mais d'autres signes permettent de le distinguer. Cet œdème n'est ni pâle, ni translucide; il est rouge ou rosé; il procède le plus

souvent par localisations circonscrites à un fragment de membre; ou bien, plus généralisé, il se montre sous la forme de nodosités plus ou moins éphémères offrant à leur niveau une élévation de la température.

A côté de l'œdème rouge on peut placer l'œdème bleu des hystériques; cet œdème vineux, cyanique, qui accompagne les troubles prononcés de l'hématose, de la circulation en retour, donne au palper une sensation de refroidissement.

Dans les séreuses on trouve un liquide clair, citrin, contenant de la fibrine en petite quantité, surtout de l'albumine aisément coagulable; puis, le microscope décèle des cellules lymphatiques, quelques globules rouges ou blancs.

Les analyses de Becquerel et Rodier, d'Andral, de Méhu, de Drivon, de Sée, de Frerichs, de Ch. Robin, de Schuller, de Kopf ont révélé la présence de différents éléments, des phosphates de soude, de chaux, du chlorure de sodium, des carbonates sodiques; elles ont mis en lumière l'existence de l'urée, des urates, des lactates, de différentes proportions de cholestérine, de sérine, de principes albuminoïdes divers, plus abondants dans l'œdème cérébro-méningé, dans l'ascite, que dans les épanchements du péricarde, de la plèvre, de la vaginale; la fibrine peut faire défaut, bien qu'elle se rencontre assez fréquemment dans les liquides thoraciques; tous ces produits varient, depuis l'eau qui se maintient aux environs de 992, jusqu'aux corps gras qui sont à l'état de traces; la nature plus ou moins inflammatoire du processus intervient, de même l'action du froid, l'état de l'endothélium, etc.; récemment Carrière, appelant de nouveau l'attention sur ces oscillations, a montré que l'intensité de réaction des tissus exerce une influence marquée sur la richesse en éléments figurés, plasmatiques, fibrineux.

En tout cas, cet œdème n'est pas simplement le plasma ou la lymphe; une véritable sélection préside aux phénomènes d'osmose plus ou moins modifiés par l'état des humeurs, par la vitesse, par la pression, par la composition des liquides circulants, par le jeu des parois vasculaires, surtout de la tunique interne. Je considère, en effet, en m'appuyant sur des expériences inédites, les cellules endothéliales comme propres à intervenir soit mécaniquement, d'une manière passive, soit physiologiquement, d'une façon active, à titre de véritables éléments glandulaires; on les a par trop assimilées à un simple revêtement, il faut les élever au rang des organites d'un viscère dont les différentes parties seraient étalées.

Il est clair que les exsudats qui dérivent des injections intra-veineuses purement aqueuses n'ont pas la teneur de ceux qui surviennent à la suite d'une fluxion collatérale, d'une intervention thermique: il est non moins certain que cette teneur offre encore des variétés, quand ces exsudats dépendent d'une modification anatomique, chimique ou dynamique, attribuable à la faim, à l'inanition, à la fatigue, à une cachexie, à une ligature de veine, à une section de nerf ou à l'oblitération d'un tronc lymphatique : Ziegler, en opérant sur le museau du chien, d'autre part,

Frey, Weber, Billroth ont noté les changements survenus dans l'écoulement de la lymphe aussi bien que dans le rôle des ganglions, etc.

L'œdème viscéral rend les organes plus pesants; on peut, à leur surface, obtenir la typique dépression en godet; à la coupe ils laissent écouler un liquide séro-sanguinolent, ordinairement peu épais. C'est surtout au microscope qu'on analyse exactement les détails de cet œdème des viscères; il se traduit par l'envahissement des gaines lymphatiques péri-vasculaires ou péri-canaliculaires plus ou moins gorgées de cellules lymphatiques : suivant le tissu, il y a des questions d'espèce.

Sur le cadavre l'infiltration garde les caractères qu'elle présentait sur le vivant; mais la pâleur est plus marquée, les veines dermiques forment des traînées brunâtres très apparentes. — Sur une coupe la couche cellulaire sous-cutanée peut avoir jusqu'à 5 ou 6 centimètres d'épaisseur; elle a l'aspect d'une masse gélatineuse tremblotante, de couleur opaline, jaunâtre, quelquefois rosée.

De place en place existent des tractus fibreux, des lobules adipeux de forme lenticulaire ou polyédrique; des traînées formées par les vaisseaux sillonnent la coupe, qui laisse écouler une sérosité incolore ou légèrement citrine, claire, transparente, inodore; sa densité est de 1,012, sa réaction se montre légèrement alcaline; elle contient, par litre, 980 d'eau; le chlorure de sodium atteint la proportion de 7 pour 1000; le carbonate sodique, les phosphates de chaux, de soude, varient de 1 à 8 pour 100; les produits de désassimilation, lactates, urates, urée, sont peu abondants; la graisse est rare; on décèle 5 à 7 pour 1000 de principes protéiques à l'état d'albumine; accidentellement on trouve, dans ce liquide, des acides, des pigments biliaires, du sucre, des médicaments, tels que, suivant les circonstances, du salicylate de soude, de l'iodure de potassium, etc. En somme, au point de vue chimique, cette sérosité est plus pauvre que la lymphe en sels, en produits de la désassimilation; elle diffère de la partie fluide du sang par sa grande teneur aqueuse, par la faible quantité de ses éléments albuminoïdes.

D'après Robin, les membranes, traversées par des principes venus des vaisseaux, font une sorte d'élection parmi ces principes; les matériaux choisis offrent des différences de nature, de proportions en rapport avec les fonctions des tissus, siège de l'osmose. Il faut également tenir compte d'une influence exercée sur cette sorte de sécrétion par l'état de dilatation ou de resserrement des capillaires, par la quantité, par la rapidité du liquide qui les parcourt, indépendamment de toutes les particularités relatives à la composition de ce liquide, à sa densité, à sa minéralisation, qui, d'après Hallion et Carrion, constituent d'importantes conditions, puisqu'une teneur élevée sollicite la transsudation.

Les faisceaux fibreux sont écartés, isolés, dissociés; leurs intervalles, remplis de sérosités, contiennent des globules blancs plus nombreux qu'à l'état normal : il y a quelquefois multiplication manifeste des cellules migratrices du tissu conjonctif.

[*A. CHARRIN.*]

L'œdème rosé doit son apparence à l'hémoglobine, à la prédominance des globules; généralement développé avec promptitude, il se voit dans l'urticaire, l'érythème papuleux, etc.

L'œdème dur est la conséquence de la chronicité de l'œdème blanc : le derme, le pannicule adipeux s'épaississent; il se fait une dilatation des lymphatiques; dans les parties profondes de la peau on constate une véritable prolifération du tissu conjonctif, le retour à l'état embryonnaire des vésicules graisseuses.

Le siège influence cette consistance; au niveau du dos, des lombes, elle est plus marquée que dans la région scrotale, plus accentuée encore, d'après Gewaert, dans la zone claviculaire.

A l'ouverture de la cage thoracique, dans le cas d'œdème interne, on est frappé par l'augmentation de volume des poumons. Ces deux organes ont une coloration grise, pâle ou légèrement rosée; leur consistance est molle, élastique, plus dense qu'à l'état normal; ils sont imperméables à l'air, ne crépitent plus, conservent l'empreinte des côtes; il semble qu'ils sont trop à l'étroit dans le thorax; les bords du viscère, surtout le bord tranchant, sont émoussés; quelquefois ils revêtent un aspect gélatineux.

La lésion est habituellement localisée aux bases; à ce niveau, lorsqu'on sectionne le parenchyme, il se fait sous le couteau un vrai ruissellement de sérosité rougeâtre, spumeuse, aérée, qui s'échappe de tous côtés. S'il existe d'anciennes adhérences, il n'est pas rare de constater leur envahissement par l'infiltration dont la pénétration leur a donné un aspect gélatiniforme. Nulle part il n'existe trace d'inflammation pleurale; en certains points seulement la séreuse est refoulée par des vésicules aériennes distendues sous l'influence d'un emphysème très développé de formation récente.

Cette sérosité qui s'écoule, quand on presse le poumon œdémateux entre les doigts, est comme l'anasarque dépourvue de fibrine; en revanche, riche en albumine, elle contient des globules blancs mêlés à quelques hématies.

Le microscope rend compte de la manière dont le liquide est distribué dans les diverses parties du poumon. — L'examen des coupes éveille l'idée d'un traumatisme plus ou moins violent ayant disloqué le parenchyme; il ne s'agit là, d'ailleurs, que de lésions purement mécaniques: nulle part on ne trouve d'altérations de nature inflammatoire. Les cloisons interacineuses ont leurs éléments conjonctifs distendus, infiltrés: dans quelques cas où cet accident a suivi une évolution suraiguë, les alvéoles présentent même en leur milieu une rupture très nette. — Les capillaires artériels pulmonaires sont aplatis, vides de sang, tandis que les grosses veines thoraciques, celles du système bronchique, sont gorgées de globules rouges; dans des cas tout à fait exceptionnels on a pu voir la sérosité fuir au travers des parois jusque dans les espaces lymphatiques interlobulaires. — A l'intérieur des cavités alvéolaires on trouve, mélangées à des hématies et à des leucocytes, des cellules endo-

théliales desquamées, devenues plus ou moins globuleuses, offrant des altérations plus ou moins profondes.

Toutes ces lésions sont semblables aux anasarques, qui souvent font suite à une crise morbide; la sérosité, au lieu de se répandre sous la peau, diffuse dans le tissu cellulaire de l'appareil respiratoire.

On retrouve des modifications analogues, quand on étudie l'œdème des différents viscères; toutefois, il est rare, en dehors des séreuses, de rencontrer de notables infiltrations dans la plupart des organes; le défaut de laxité de la charpente conjonctive constitue, par ses variations, une des causes les plus importantes de ces différences.

A coup sûr, les stases ne sont pas rares dans le foie, aussi bien chez les asystoliques ou les arthritiques que chez ces individus atteints de la diathèse veineuse de Cazalis, que chez les pléthoriques, les hémorroïdaires ou les obèses : pourtant on connaît mal l'œdème de cette glande.

Expérimentalement, je me suis efforcé de réaliser cet état, estimant qu'en définitive, comme le prouvent les infiltrations de la leucocythémie, il est possible de distendre les espaces portes. Les résultats obtenus à l'aide de l'eau salée même fortement minéralisée, à ne considérer que le point de vue anatomique, ont paru médiocres; ils ont néanmoins prouvé que ces épanchements interstitiels apportent un trouble notable dans le fonctionnement de l'organe. — Les pressions qui s'exercent et à droite et à gauche de la cellule poussent en quelque sorte la bile dans un sens ou dans l'autre, du côté des capillaires sanguins ou normalement dans les voies angiocholiques; ces pressions restreignent l'apport, diminuent le départ, réduisent l'épuration, gênent mécaniquement l'élément noble.

Dans le rein des perturbations analogues se développent; elles naissent sous l'influence des troubles de l'hydropisie qui quelquefois surviennent d'une façon insidieuse, au cours de la scarlatine, par exemple, ainsi que l'ont nettement établi Renaut et Hortolès. Cette hydropisie peut gagner la surface, s'étaler sous la capsule, l'épaissir dans des proportions variables; on observe, du reste, également cet accident au niveau de l'enveloppe de Glisson; un travail de sclérose peut faire suite à ces processus.

En tout cas, on ne saurait trop insister sur les désordres fonctionnels, conséquences de ces œdèmes viscéraux, qui cependant n'atteignent ni dans le rein, ni dans le foie, le degré qu'on observe dans le poumon, connu depuis longtemps pour être le siège d'infiltrations provoquées par des causes multiples.

Le tube digestif, en dehors de ses annexes, en dehors du foie, offre de temps à autre des lésions de cet ordre développées de préférence au niveau de la luette, de l'amygdale, de la base de la langue, de l'épiglotte, plus exceptionnellement dans les parois de l'estomac, de l'intestin : dans ces parois, les liquides, dans le plus grand nombre des cas, paraissent être de nature gélatiniforme.

Les ganglions, la rate, la moelle des os, les organes hématopoïétiques se laissent assez rarement envahir par la sérosité. — La chose est moins

inouïe quand il s'agit des appareils sensoriels, de la muqueuse du nez, de l'orbite, des troncs des nerfs, des muscles, du myocarde, plus encore des séreuses : l'hydrothorax, l'hydarthrose, l'infiltration des méninges correspondent à ces accidents.

CHAPITRE II

L'ŒDÈME ET LES MALADIES GÉNÉRALES. — LE RHUMATISME

Multiplicité des causes de l'œdème. — Variabilité des symptômes. — Œdèmes mécaniques ; œdèmes dyscrasiques. — Œdème et rhumatisme : historique. —— Lésions du tissu cellulaire ; élément inflammatoire ; influence de l'état anatomique des régions envahies ; variabilité des formes ; rhumatisme de la peau ; nodosités.

Localisations viscérales. — Marche rapide ou lente. — Œdème et diathèses, etc. — Prédominance des localisations pulmonaires ; formes multiples ; symptômes divers. —— Rapports avec les arthropathies. — Principe dyscrasique ; influence nerveuse.

L'action des agents physiques, les compressions, les obstructions vasculaires, les oscillations survenant dans les conditions mécaniques de la circulation, les dyscrasies, les infections, les intoxications, les perturbations vaso-motrices, les diathèses, etc., figurent parmi les causes de l'œdème ; ces causes engendrent des modifications anatomiques, dont les symptômes varient avec l'importance de la lésion, avec son siège, avec la fonction du tissu altéré, avec la nature du facteur étiologique, etc.

Les recherches des modernes ont certainement beaucoup retranché de ce qu'avaient affirmé les anciens sur les hydropisies essentielles dyscrasiques ; par contre on a quelque peu versé dans une autre exagération, en ne voyant presque partout qu'obstacles mécaniques à la circulation, qu'oblitération des veines, que maladie grave d'un organe intérieur, telle que la sécrétion d'albumine par les reins.

Il est établi qu'en dehors de toutes ces conditions et sans autre affection qu'une modalité constitutionnelle spéciale, il s'opère parfois d'une manière intermittente, successivement, alternativement, des épanchements de sérosité dans les diverses régions des tissus cellulaire ou séreux, sans aucune inflammation de ces tissus.

La pléthore sanguine, par exemple, place l'organisme dans un état de malaise, provoque une tendance à des fluxions ; s'il s'agit par hasard d'individus particulièrement disposés par l'irritabilité naturelle de certains de leurs éléments anatomiques, ces mouvements fluxionnaires se portent de préférence sur ces éléments, engendrant des manifestations d'une nature vraiment diathésique ; chez quelques pléthoriques ces

mêmes mouvements fluxionnaires intermittents se traduisent parfois par des écoulements sanguins survenant au niveau des muqueuses, donnant lieu à une manière de diathèse hémorragique.

A ces modifications humorales on peut en ajouter d'autres à coup sûr plus rares. — Chez certaines personnes à tempérament lymphatique, à sucs blancs abondants, on découvre une sorte de pléthore aqueuse caractérisée, suivant Baumès, par une proportion habituellement trop grande de sérosité dans le sang; cette tare semble annoncer des imperfections dans les actes accomplis par les organes de l'hématose.

Nombre d'épanchements localisés sous la peau ou dans les cavités des séreuses se rapportent également à des processus de cet ordre; on voit aussi des exhalations s'effectuer plus ou moins brusquement dans le tissu cellulaire; généralement, ils correspondent à un affaiblissement, à une altération des fonctions cutanées. Au fond ces œdèmes se rattachent en grande partie à la diathèse séreuse.

Or, de tous ces œdèmes dits diathésiques, les plus anciennement connus, les mieux étudiés sont peut-être ceux qui se développent sous l'influence des états rhumatismaux. — Le professeur Requin rapporte que Chomel a rencontré, dans le cours de sa pratique, un fait d'œdématie de toutes les parties du corps dans le cas de rhumatisme articulaire aigu; il ajoute que ce professeur attribua ce phénomène à une lésion du cœur révélée par la dyspnée habituelle du malade. Plus loin il écrit : « Quoi qu'il en soit, excepté ce cas en rapport avec une affection cardiaque, Chomel n'a jamais vu le gonflement arthritique s'étendre à tout l'intervalle des grandes articulations des membres inférieurs, envahir, par exemple, la jambe ou la cuisse entières. » — Cruveilhier pense que les processus de rhumatisme de la puerpéralité peuvent, indépendamment de la coïncidence d'une phlébite, être accompagnés d'enflure. — Le professeur Bouillaud, dans les différents ouvrages qu'il a consacrés aux affections rhumatismales, relate un certain nombre d'observations d'œdèmes douloureux ; mais ces accidents ne sont pas isolés; chaque fois les veines sont altérées. — Ferrus, Villeneuve, dans les *Dictionnaires de médecine* ou *des sciences médicales*, passent sous silence ce phénomène.

Les auteurs du *Compendium* le signalent, mais pour le nier. — Monneret, dans son *Traité de pathologie interne*, admet l'existence, dans le rhumatisme, d'hydropisies indépendantes des causes qui les déterminent habituellement; ce sont des hydropisies idiopathiques qu'il convient d'appeler « rhumatisme du tissu cellulaire général ».

Feruct, dans sa thèse inaugurale, indique les circonstances propres à modifier plus ou moins les caractères de cet œdème. Ici, développé autour des jointures affectées, on ne le trouve pas proportionné à la faible intensité de l'arthrite; là, produit en dehors de cette sphère, il manifeste son indépendance d'une façon encore plus évidente; parfois il s'accompagne d'une rougeur érythémateuse ordinairement peu intense; parfois

aussi cette coloration fait défaut. — Ferrand, dans sa *Monographie sur les exanthèmes du rhumatisme*, note avec soin les infiltrations séreuses aiguës qu'il rencontre. — Les traités classiques de pathologie interne, à part celui de Monneret, ne font aucune mention de l'hydropisie rhumatismale essentielle; ce silence des auteurs a engagé, il y a quelques années, Kirmisson à publier, sous l'inspiration du professeur Guyon, plusieurs observations de gonflement inflammatoire des membres relevant de ce processus.

D'après un travail de Besnier, cet œdème apparaît à titre de propagation de la fluxion articulaire, dès lors capable par son intensité et sa durée de commander à l'évolution de la lésion; dans d'autres cas il se rattache à une lésion viscérale ou dérive d'un refroidissement qui a provoqué en même temps l'apparition d'accidents généraux. — La part de cet œdème n'est pas nettement établie; pourtant son existence est indéniable; il peut se rencontrer dans diverses formes du rhumatisme, aussi bien dans le type aigu que dans la variété subaiguë.

Observé le plus souvent pendant le cours d'une attaque articulaire, ce phénomène se montre parfois à titre de manifestation isolée, tantôt précédant la poussée des jointures, tantôt alternant avec d'autres manifestations.

Ces infiltrations offrent, suivant les cas, de grandes dissemblances dans les caractères cliniques qui leur appartiennent en propre; néanmoins, ces dissemblances ne doivent pas faire suspecter leur signification constante de manifestation rhumatismale, car elles trouvent leur raison dans la faculté que possède le mal lui-même de revêtir, quels que soient le tissu ou l'organe qu'il intéresse, différents modes pathogéniques : la congestion, l'hypercrinie, l'inflammation sont les plus importantes de ces modalités, qui fréquemment associées, plus ou moins confondues, peuvent aussi traduire isolément cette affection.

Ainsi le tissu cellulaire sous-cutané peut être le siège soit d'une simple infiltration résultant d'une irritation du parenchyme où cette lésion se produit, soit d'une phlegmasie véritable bien que spéciale. Toutefois il est rare que la fluxion se montre à titre d'acte isolé; l'élément inflammatoire s'y joint presque toujours dans une mesure variable : il en résulte un état complexe, une hydro-phlegmasie, dont le siège peut occuper aussi bien les mailles conjonctives que la trame des poumons ou les grandes cavités séreuses.

Dans une première variété cet œdème rhumatismal, en dépit de la brusquerie de son invasion, ne s'accompagne pas de réaction locale appréciable. Plus ou moins rénitent, il n'est douloureux ni spontanément ni à la pression; les téguments ne présentent à son niveau aucune rougeur: la température locale n'est pas accrue; il ne se distingue donc par aucun de ses caractères intrinsèques ni de celui qui se développe directement sous l'influence du froid, ni de ceux qui signalent le cours des néphrites. D'autre part, il n'affecte pas de lieu d'élection; il naît d'emblée à la face ou au tronc, aux membres ou aux parties génitales.

L'hydropisie simple du tissu cellulaire sous-cutané figure parmi les déterminations mobiles, passagères, telles que l'angine, le torticolis, le lumbago, qui précèdent souvent la localisation du processus sur les jointures. — Si nous cherchons ailleurs que dans ce tissu sous-cutané des exemples de flux séreux de cette nature, nous trouvons dans l'arachnoïde, plus encore dans le poumon, des poussées œdémateuses de cet ordre, que Trousseau et Pidoux ont particulièrement signalées; ils les considéraient comme l'équivalent de ces diverses manifestations rhumatismales qui ont pour substratum des infiltrations du derme; dans l'espèce les hydrophlegmasies sont plus fréquentes que les hydropisies proprement dites. — Quand le rhumatisme de la peau revêt plus spécialement la forme d'une inflammation sécrétoire, on constate néanmoins une enflure; toutefois, son apparition est brusque, son développement rapide; la coloration du tégument n'est pas modifiée; tout au plus voit-on une faible rougeur; la température locale s'élève rarement d'une manière appréciable; même dans les cas où l'on n'enregistre aucune douleur spontanée, la pression provoque une souffrance quelquefois très vive.

L'infiltration est rénitente, assez dure; aussi l'empreinte du doigt est-elle moins profonde que dans les faits d'anasarque simple; lorsque cette infiltration est encore très circonscrite, la cupule caractéristique peut même faire totalement défaut. — Cet œdème résistant, sans rougeur marquée, ressemble à celui de l'endophlébite oblitérante; il en diffère pourtant par plusieurs caractères, qui sont surtout d'ordre négatif. C'est ainsi qu'il est parfois irrégulièrement disposé; au lieu, par exemple, d'entourer un membre à la manière d'un manchon, il reste limité à l'une de ses faces; il occupera toute la partie postérieure de la main, de l'avant-bras, atteignant un grand développement, sans intéresser la zone antérieure; ailleurs il épargne l'extrémité d'un membre, dont il a envahi les segments supérieurs.

Mais c'est principalement quand cette lésion se développe au niveau du crâne que sa configuration, que son mode d'extension offrent des particularités. — Son début par le front n'est pas rare; on voit d'abord naître une saillie nettement circonscrite, peu étendue, ovoïde ou arrondie, semblable à un segment de sphère. La consistance, très dure d'abord, faisant penser à une tumeur solide, contribue plus encore que sa forme à écarter l'idée d'une infiltration sous-cutanée; cette petite saillie, mobile sur les os, semble adhérente aux couches profondes de la peau qui conserve sa coloration; la pression est sensible; il existe au niveau même de la tuméfaction une douleur continue, nullement lancinante. — A ce degré de développement cette boule d'œdème répond bien aux nodosités rhumatismales décrites par un certain nombre d'auteurs, entre autres par Troisier, Brocq, Besnier, Chufart, etc.

A mesure que la tuméfaction s'accroît, sa consistance diminue; bientôt le doigt laisse l'empreinte caractéristique de l'enflure. Tant que les limites crâniennes ne sont pas dépassées, l'extension se fait régulièrement, en

rayonnant autour d'un centre; cette enflure conserve sa disposition circulaire jusqu'à ce que l'infiltration atteigne le tissu plus lâche qui double la peau des paupières. L'invasion devient alors rapide; en peu d'heures le boursouflement de la face est extrême; les traits ne sont pas moins méconnaissables que dans l'érysipèle le plus intense; toute la zone infiltrée est douloureuse. — Quand parallèlement à un tel œdème coexiste une certaine rougeur des téguments, comme le fait est rapporté dans plusieurs observations, on a sous les yeux un de ces « pseudo-érysipèles » rhumatismaux, qu'on a trop souvent, selon Besnier, pris pour de véritables érysipèles, alors qu'ils relèvent directement du rhumatisme.

En quelque point qu'elle se développe, qu'elle occupe la tête ou les membres, cette enflure de nature hydrophlegmasique se montre en général assez bien localisée; elle ne va pas s'éteignant par une dégradation insensible; ses limites bien marquées ne forment aucun rebord.

On peut rapprocher cette variété d'œdème de manifestations plus ou moins semblables qui sont aussi de nature rhumatismale, telles que les épanchements séro-fibrineux à variations rapides, considérables, siégeant ordinairement dans les plèvres, dans le péricarde, etc.

Si le rhumatisme revêt un type inflammatoire franc, il est possible d'observer une véritable phlegmasie du tissu sous-cutané. La partie affectée est le siège d'un empâtement plus ou moins considérable; la peau tendue présente une coloration rouge; la température locale est augmentée d'une manière appréciable à la main; les douleurs sont vives; on constate le godet caractéristique; en aucun point cependant on ne trouve de fluctuation, même lorsque la tension a atteint son maximum; parallèlement à cette vive réaction locale on peut noter l'existence d'une fièvre intense.

Cet œdème inflammatoire de nature rhumatismale existe parfois en l'absence de toute manifestation articulaire, soit que les jointures primitivement envahies aient été abandonnées, soit que leur altération ne se montre que plus tard. Si, au contraire, il y a coïncidence, la douleur, le gonflement de ces jointures peuvent être masqués complètement par l'empâtement des parties périphériques; dès lors, il est difficile de diagnostiquer autre chose qu'un simple phlegmon : c'est ce qui arrive fréquemment.

Cette lésion, sous les formes cliniques multiples qu'elle peut revêtir, assez souvent coïncide ou alterne avec les diverses manifestations cutanées du même mal; les connexions intimes entre la peau et le tissu cellulaire qui la double expliquent bien cette coïncidence si habituelle des deux localisations.

Le début paraît brusque; l'enflure peut atteindre d'emblée un degré considérable dans les territoires envahis; si par la suite elle s'accroît, c'est bien plutôt en étendue qu'en intensité. On la voit survenir par poussées successives, assez imprévues; on la voit occuper à la fois différentes régions du corps, disparaître en un point pour se montrer sur un autre, affecter par conséquent dans sa marche l'irrégularité, la tendance à la diffusion.

la mobilité que présentent si ordinairement les diverses manifestations du rhumatisme ; il y a parfois une véritable alternance entre ces poussées œdémateuses et les modifications éruptives signalées par les auteurs.

La marche de cet accident, dont la terminaison peut offrir la soudaineté du début, n'est pas toujours telle que nous venons de la décrire ; la fugacité, la tendance au déplacement ou au remplacement ne se rencontrent pas constamment ; c'est ainsi que dans les cas où la forme inflammatoire prédomine, le mal, au contraire, se distingue par sa persistance, sa fixité, son évolution continue.

Le rhumatisme frappe donc le tissu cellulaire sous-cutané en déterminant des lésions multiples ; par des mécanismes divers il peut produire des œdèmes primitifs ou secondaires, généralisés ou localisés ; il est apte à engendrer des nodosités, des pseudo-lipomes, des altérations plus ou moins durables, telles des variétés de tumeurs adipeuses, d'éléphantiasis, etc. — Si on envisage l'ensemble des phénomènes, on voit que, par l'intermédiaire du système nerveux, ce processus rhumatismal est capable de faire apparaître des scléroses, des troubles de nutrition circonscrits, par exemple, la maladie de Dupuytren, la sclérodermie, les modifications péri-claviculaires décrites par Potain et Verneuil.

En retentissant sur les échanges, cet état conduit à l'accumulation de certains éléments, à la disparition de quelques autres, à l'obésité dans un cas, à la sénilité précoce dans un autre. A vrai dire, ces manifestations exigent pour se réaliser, en premier lieu, une prédisposition individuelle qui crée l'imminence morbide, en second lieu, une cause extérieure, le froid, le traumatisme, qui prépare la localisation.

Ces états diathésiques provoquent du côté des viscères des fluxions que l'anatomie pathologique a déjà révélées, fluxions qui vont de la congestion à l'inflammation, en s'accompagnant d'un certain degré d'infiltration œdémateuse des organes frappés. Tous ces organes, chez les arthritiques, le rein, le foie, l'estomac, l'intestin, etc., peuvent être atteints ; on connaît le rhumatisme cérébral, les bronchites, les bronchorrées, les altérations séreuses ou muqueuses de ces arthritiques ; néanmoins, parmi tous ces désordres, l'œdème du poumon tient une importante place.

Tandis que le type pneumonique s'observe rarement à l'état isolé, c'est souvent sous cette forme œdémateuse que se traduit ce rhumatisme pulmonaire ; tantôt ce trouble apparaît comme une des complications de la polyarthrite ; tantôt cet accident est la seule manifestation de l'attaque, manifestation évoluant durant un temps plus ou moins long, s'éteignant ensuite sans qu'aucune poussée articulaire soit venue se juxtaposer ou la remplacer.

Un homme habituellement bien portant éprouve une gène respiratoire progressive ; il a la sensation d'un poids sur la poitrine ; cette dyspnée d'abord peu sensible, ne se révélant que dans les cas d'ascension ou de marche rapide, ne tarde pas à devenir continue ; en même temps, une toux pénible, humide, fréquente, quinteuse, accompagnée d'une expecto-

ration abondante, vient se joindre à ce premier symptôme; tous deux augmentent et d'intensité et de fréquence : ils obligent le malade à cesser son travail.

Si on l'examine à ce moment, on constate une oppression intense, qui force le patient à se tenir assis sur son lit; la face est ordinairement pâle, humide; on retrouve ici ces sueurs profuses si communes dans cette affection; toutefois, ce qui fatigue surtout le sujet, c'est une expectoration composée de crachats aérés, spumeux, contenant à peine quelques stries sanglantes, assez abondante pour remplir deux ou trois crachoirs par jour.

A l'auscultation, on trouve la poitrine remplie de râles de bronchite généralisée, souvent comme tassés en certains endroits, se rencontrant ordinairement dans les deux poumons à la fois, tout en prédominant d'un côté : à première vue, on se croirait en présence d'un cardiaque, et cependant le cœur est sain.

Si on interroge le malade avec soin, on apprend qu'il a eu des attaques de rhumatisme ou que ces attaques se retrouvent dans sa famille. — Dans d'autres circonstances, c'est un homme de cinquante ans, chauve, éprouvant à la face des bouffées de chaleur, migraineux, hémorroïdaire, en un mot un arthritique. — On administre du salicylate de soude; en quelques jours cet orage, qui durait depuis trois semaines, un mois, se calme comme par enchantement.

La scène peut changer légèrement suivant les individus; c'est ainsi que parfois le début brusque se rapproche des congestions foudroyantes; parfois aussi quelques douleurs vagues s'éveillent dans les jointures; mais on note toujours l'abondance de l'expectoration ou des sueurs; il y a plus d'œdème pulmonaire que d'hyperémie. De même que la polyarthrite s'accompagne d'épanchements liquides, d'enflure péri-articulaire, de même cette sorte de rhumatisme pulmonaire provoque une fluxion œdémateuse remarquable entrant pour une grande part dans la production des symptômes dyspnéiques.

Les formes aiguës, aussi bien que les plus modérées, peuvent exister en dehors de toute atteinte des articles ou à titre de premier stade d'un accès qui n'a pas encore eu le temps d'évoluer. Dans ces conditions, la nature de ces manifestations sera plus d'une fois méconnue; on croira à l'existence d'un catarrhe aigu, d'une bronchite capillaire, d'une embolie; le diagnostic restera souvent incertain, bien que tels ou tels signes, principalement les caractères de déplacement, de migration, de brièveté, etc., facilitent ce diagnostic.

Les déterminations peuvent être aiguës; survenant tout à coup, sans signe précurseur dans le cours d'une attaque légère, comme pendant une crise grave, elles peuvent emporter le malade avec une extrême rapidité : ces cas sont heureusement rares.

Les diathèses ne se bornent pas à toucher aux viscères de la respiration, de la circulation, aux organes génito-urinaires ou à l'appareil nerveux, pour faire naître des infiltrations séreuses : elles intéressent aussi le

système cutané tant primitivement que secondairement. — Dans les formes aiguës de l'eczéma, d'après Michel, on peut voir se produire, comme dans la plupart des autres dermatites, un œdème considérable du derme; il occupe le plus souvent les paupières, la verge, le scrotum, les membres inférieurs; il peut également envahir les autres points du corps, tels que le tronc, les bras, etc. — Certaines conditions anatomiques, la laxité du tissu cellulaire, les causes mécaniques, la déclivité des zones malades jouent un rôle adjuvant plus ou moins favorable au développement de ce symptôme.

Sa véritable origine réside dans la compression des vaisseaux superficiels par la congestion du derme; il en résulte une gène de la circulation amenant une infiltration dermique; cette infiltration, à son tour, met obstacle au retour du sang profond : d'où nouvelle augmentation de l'enflure.

Les altérations humorales, les dyscrasies qui sont l'essence même des maladies de nutrition, l'abondance des sels minéraux exercent naturellement une influence dans la genèse de ces œdèmes réputés diathésiques.

Jadis, du reste, nous aurions dû faire rentrer dans ce cadre une infinité d'entités, en raison de l'étendue considérable de l'empire aujourd'hui démembré des diathèses; actuellement, pour la majorité des pathologistes, l'arthritisme, à ses côtés la scrofule demeurent les seuls survivants.

Toutefois, ces modifications de la crase mises à part, il y a lieu de tenir compte du système nerveux; chez les diabétiques, par exemple, les humeurs ne sont pas normales, le sucre, avec lui les acides prédominent; en outre, dans un tiers des cas, le réflexe rotulien, d'après Bouchard, est supprimé, suppression qui rapprochée de bien d'autres particularités indique que le névraxe est touché. Or, nul n'ignore la part que prend ce névraxe, en dehors des changements des plasmas, à la production de ces œdèmes.

CHAPITRE III

L'ŒDÈME ET LES DIFFÉRENTS PROCESSUS MORBIDES

Rôle de la circulation. — Rôle du système nerveux, des vaso-moteurs. — Les névroses. — Diagnostic. — Causes d'erreur.

Œdème et infection. — Les propriétés des toxines; leurs actions. — Influence des bactéries. — Les sérosités. — Organisation des lésions. — La cellule.

Influences locales ou organiques. — Topographie des œdèmes. — Rôle des viscères. — Causes secondaires; association des agents pathogènes.

La formation de l'œdème, dans les membres frappés d'hémiplégie, est un fait depuis longtemps connu; il suffit de parcourir les anciennes

observations, en particulier celles de Lallemand, de Gintrac, etc., pour s'assurer que ce processus avait été fréquemment signalé; néanmoins, il ne paraît pas avoir vivement frappé les observateurs qui souvent le rapportent sans commentaire; c'est qu'en réalité, dans la plupart des cas, il n'offre de remarquable que sa limitation exacte au côté atteint.

Dans les paralysies de cause cérébrale, ce phénomène survient à peu près en même temps que les arthrites secondaires, trophiques ou autres. — S'il s'agit de lésions spinales, il peut présenter des caractères spéciaux; Mayet, dans deux fractures de la colonne vertébrale, a vu l'infiltration de la partie inférieure du corps apparaître en quelques heures le jour même de l'accident; dans l'une de ces fractures, cette infiltration sous-cutanée se limita exactement aux régions privées de sensibilité; elle disparut en même temps que l'anesthésie des divers points qu'elle occupait.

Au cours de quelques polyomyélites infantiles, Balmer a noté de l'enflure dans les parties privées de mouvement, enflure accompagnée de diverses altérations, de crevasses, de fissures, etc. — On sait que, dans l'ataxie, le phénomène n'est pas rare; il coexiste souvent avec des arthropathies, débute brusquement comme elles, pour disparaître parfois peu à peu, tandis qu'elles poursuivent leur évolution.

Peu importants dans les affections des hémisphères, peu observés dans les lésions médullaires, ces œdèmes n'ont pas reçu d'interprétation suffisante; l'immobilité, la position déclive, la compression des membres, etc., telles sont quelques-unes des causes mécaniques indiquées par les auteurs; Vulpian ajoute la suppression de l'action musculaire, un des agents les plus actifs de la circulation veineuse.

L'indifférence où l'on semble être longtemps resté à l'égard de la pathogénie de ces phénomènes tient sans doute à ce qu'on ne soupçonnait pas la possibilité d'une action immédiate du système nerveux sur leur production. On vivait sur le souvenir des expériences si nettes de Lower, expériences établissant que la ligature de la veine cave inférieure engendre l'infiltration des membres postérieurs, quelquefois même l'ascite : ces expériences répétées avec succès par Bouillaud établirent aussi que l'obstruction des jugulaires cause l'enflure de la tête et du cou.

Ranvier voulut les reprendre; il n'eut que des résultats à peu près négatifs; entre ses mains cette obstruction veineuse n'était pas suivie d'épanchement sous-cutané; mais, si à cette opération il ajoutait la section du sciatique, cet épanchement se produisait du côté énervé, tandis qu'il épargnait la zone opposée dont le nerf était intact. — Quelque temps après, Boddaert confirma cette donnée : après l'oblitération des veines voisines, l'œdème cervical n'apparut qu'à la condition de couper ou de lier le sympathique de la région.

A ces faits on a opposé quelques recherches plutôt restrictives; Vulpian contrôlant tous ces travaux reconnaît que, dans la plupart des cas, une simple ligature vasculaire est insuffisante. Toutefois, si cette ligature

porte simultanément sur un grand nombre de rameaux, si l'oblitération d'un tronc important a lieu sur une assez longue étendue de son trajet, l'enflure peut survenir; néanmoins, la section d'un nerf, lorsqu'on a déjà mis obstacle à la circulation en retour, n'en est pas moins le meilleur moyen expérimental apte à provoquer le phénomène.

Ces données physiologiques ne sont pas encore suffisantes pour nous renseigner sur le mécanisme des infiltrations séreuses dans les lésions du névraxe; cependant elles éclairent cette pathogénie dans les cas de lésions des nerfs périphériques. — Ces infiltrations des tissus sous-cutanés ont été maintes fois constatées à la suite des plaies ou des contusions portant sur les nerfs périphériques; Mougeot, Weir Mitchell citent de nombreux exemples de simples névralgies ayant amené la même complication; telles sont aussi les trois observations rapportées par de Stofella, observations relatives à une affection du plexus cervico-brachial accompagnée de gonflement de la fosse sus-claviculaire; le soin que met l'auteur à éliminer toutes les causes de tuméfaction qui auraient pu fausser l'interprétation ne laisse pas de doute sur l'exactitude des faits observés.

La paralysie vaso-motrice semble naturellement éclairer la genèse de ces désordres; c'est là l'explication acceptée par les physiologistes qui ont étudié la question; cependant, certaines observations prouvent que tout n'est pas dit sur ce point, qu'il y a plus d'une inconnue à éclaircir; c'est ainsi que par la section du sciatique au tiers supérieur de la cuisse Morton a réussi à améliorer un éléphantiasis de la jambe qui avait résisté à la ligature de l'artère fémorale; le membre commença à diminuer à dater du jour de l'opération. A coup sûr on ne saurait assimiler cet éléphantiasis à l'œdème vulgaire; l'infiltration du tissu conjonctif n'en constitue pas moins la lésion essentielle de cette maladie; il est bizarre de voir cette lésion s'amoindrir sous l'influence de ces mêmes sections qui la font apparaître dans les expériences de laboratoire.

Ces troubles peuvent ne pas se borner aux régions dont l'innervation est directement compromise; dans certaines déchirures nerveuses on les voit dépasser le territoire du tronc blessé; dans d'autres circonstances ils se limitent exactement à une moitié du corps, comme l'a signalé Potain après la contusion du rein.

Dans quelle mesure ce système cérébro-spinal intervient-il dans la production de ces œdèmes? C'est un point qui, à quelques égards, se rattache à la question des lésions trophiques réflexes; en tout cas, c'est dans ce groupe spécial que rentrent les faits de Rendu, d'Hanot, de Vaquez, de Bureau, etc., signalant des infiltrations unilatérales, sans obstruction vasculaire, à la suite de lésions du poumon, du foie, des reins, etc. — On peut aussi en rapprocher les œdèmes angéio-neurotiques, dont Le Gendre, Mumford, Bock, Ranke, Scalète, etc., ont rapporté des exemples.

Collins a publié sur ce sujet bien étudié par des médecins de langue

anglaise un travail des plus importants à la fois original et critique; mais c'est surtout à Quincke, plus encore à son élève Dinkelaker, qu'on est redevable de l'introduction de cette nouvelle affection dans le cadre nosologique; elle a d'ailleurs suivant les observateurs ou les modalités, reçu différentes dénominations : œdème aigu circonscrit, œdème aigu idiopathique, œdème angéio-neurotique, tuméfaction périodique, urticaire tubéreuse ou œdème géant, œdème aigu non inflammatoire, *Australian blight*.

Bien qu'on ait indiqué, dès 1827, des cas de cette maladie, on ne l'a vraiment étudiée que depuis quelques années : Collins mentionne 4 faits personnels. — Le premier est relatif à une jeune fille de vingt-six ans qui présentait toutes les cinq ou six semaines, depuis plus de 12 mois, des poussées d'œdème siégeant surtout sur la joue gauche, assez souvent aussi à droite, sans jamais affecter de rapport avec les règles; les accidents se dissipaient en quelques heures, mais ces retours offensifs échappaient aux médications. — Dans le deuxième il s'agit d'un adulte subissant des fluxions séreuses localisées aux mains, au front, remontant à 4 années, revenant à des intervalles fort variables, tantôt chaque semaine, tantôt tous les deux mois; le bromure de potassium semblait diminuer l'intensité des attaques et les rendre moins fréquentes. — Le troisième de ces faits, concerne un médecin de quarante ans, qui a vu se produire pendant les hivers de 1889 et de 1890 des œdèmes circonscrits au milieu du front; toutefois les détails donnés sur ce malade sont absolument insuffisants. — La quatrième observation, des plus intéressantes, a trait également à un médecin âgé de quarante et un ans atteint il y a longtemps de gonflements périodiques du scrotum, l'obligeant pendant quelques jours à garder le repos. — Lorsqu'il eut son premier accès, sa santé était excellente; tout d'un coup, sans cause appréciable, sans phénomènes prémonitoires, il vit survenir une tuméfaction de l'enveloppe des bourses qui augmenta rapidement jusqu'à prendre le volume d'une tête d'adulte; le malade eut alors des frissons successifs pendant environ 60 minutes; puis survint une légère élévation de température atteignant ensuite peu à peu 102 degrés Fahrenheit, soit 39°; en même temps se développait un mal de tête de quelques heures de durée. — Pendant ce paroxysme, tant spontanément qu'à la pression se produisait une sensation profonde de tension, de cuisson, de démangeaisons. L'attaque se terminait brusquement au bout de peu de jours; tous les phénomènes disparaissaient alors complètement, sauf un léger endolorissement. — Après les premières crises, surtout après celles qui ont paru les plus durables, le scrotum a desquamé. — Dans les derniers temps, une poussée avait lieu tous les mois; plus tard il s'écoulait souvent 8 à 10 semaines sans accident; la peau était fort sensible à l'action du froid, surtout de l'eau fraîche; elle enflait immédiatement, dès qu'on la mettait en contact avec cet élément. — Un régime des plus sévères, la suppression absolue du tabac, du vin, des liqueurs, n'eurent aucune influence sur l'affection:

il en a été de même pour les médicaments de la goutte qui n'ont exercé aucune action ; la seule chose qui ait semblé faire quelque bien, c'est la chaleur locale.

De ces infiltrations, dont la pathogénie est essentiellement nerveuse, il est permis de rapprocher l'œdème des névropathies, spécialement celui de l'hystérie. C'est là un accident fréquent au cours des névroses ; on le rencontre sous quatre formes cliniques principales : l'œdème blanc de Sydenham, l'œdème bleu de Charcot, l'arthralgie, le sein hystérique. Le mécanisme physiologique de ce symptôme n'offre rien de particulier; quelquefois il peut aboutir à l'ulcération, tant la diapédèse, comme dans les lésions d'urticaire gangreneuse, est intense, brusque.

Le diagnostic est le plus souvent facile; néanmoins, dans des conditions spéciales, au grand préjudice des malades il demeure ignoré. En effet, la teinte livide de l'enflure cyanique, la douleur qui s'y ajoute ont pu en imposer pour des collections inflammatoires ; on a incisé les téguments ayant revêtu cet aspect; on est allé jusqu'à amputer des mamelles qui n'avaient aucune lésion organique. Il est donc de toute importance de poser ce diagnostic, de traiter judicieusement l'affection; par suite les interventions chirurgicales deviennent exceptionnelles.

Ajoutons aussi à ce tableau les colorations fréquentes de ces infiltrations; ces colorations sont assez variées, néanmoins la teinte bleue prédomine.

Au cours des infections il n'est pas rare d'observer des œdèmes locaux ou généraux; on ne voit pas se développer un abcès, du pus dans une séreuse sans infiltration du tissu cellulaire, infiltration gardant l'empreinte du doigt; il en est de même des phlegmons, des érysipèles, des lymphangites; la chose existe, quoique plus rarement ou plutôt quoique moins marquée, pendant les fièvres éruptives, dans les foyers gangreneux. — Les microbes générateurs de ces infiltrations sont nombreux; la bactéridie, les staphylocoques, les streptocoques, des pneumocoques en font partie; le pyosepticus de Richet et Héricourt, qui à tant d'égards se rapproche de l'aureus, provoque cette lésion d'une façon marquée ; Butler, Hamburger ont décrit des bactéries de l'*œdème*, les unes sphériques, les autres bacillaires.

Je ne crois pas qu'il convienne de conserver ce qualificatif, car, suivant les circonstances, tous les germes peuvent devenir capables d'engendrer ce phénomène; il suffit d'une lésion nerveuse, de la section, de l'irritation d'un filet sympathique, suivant Boddaert, pour l'occasionner; comme bien d'autres propriétés, comme les attributs pyogènes, hémorragipares, cette fonction peut du reste s'acquérir.

Chez l'animal, la bactéridie crée une fluxion séreuse tout autour du point d'inoculation ; cette zone est beaucoup plus étendue que celle qui entoure la pustule de l'homme.

Les agents anaérobies, les bacilles de l'œdème malin plus que d'autres, déterminent ces afflux de sérosités, qui, pour une part, s'expli-

quent par une sorte de fonte, de digestion du tissu cellulaire ; le virus scarlatin est spécialement hydropigène, même en dehors de la participation du rein.

On sait, en effet, qu'aux environs des points d'inoculation les infiniment petits préparent les éléments anatomiques, les adaptent, pour ainsi dire, à leurs besoins, de manière à faciliter leur pullulation sur place, leur évolution *in situ* ; les toxines qui renferment des ferments solubles, des diastases, participent à ces métamorphoses, comme elles le font *in vitro*.

Toutefois, ces toxines interviennent aussi par d'autres procédés, à la façon de certains poisons venus du dehors, la cocaïne, par exemple, suivant Ducaïn ; elles agissent sur les vaso-moteurs, resserrant les uns, dilatant les autres, d'après les expériences de Bouchard, Charrin, Gley, Arloing, Morat, Doyon, Courmont, Enriquez, Hallion, Krainsky, Kostiurine, etc. : comme je l'ai établi, elles modifient la composition du sang, font varier les matières minérales, les gaz, le sucre, l'albumine, etc. ; elles altèrent les globules, etc. ; elles actionnent encore les parois vasculaires, jusqu'au myocarde. Puis, en dehors de ces modifications nerveuses, hématiques, cardiaques, veineuses, artérielles, les plus importantes en matière d'œdème, l'infection intéresse le rein, les séreuses, rentrant alors dans la catégorie des causes classiques des fluxions séreuses.

Ce qui se passe dans les maladies bactériennes aiguës se réalise au cours de celles qui sont chroniques, surtout à la fin. Dans ces conditions, les humeurs sont en pleine dyscrasie ; le sang est pauvre en globules, riche en eau ; la rate est grosse, le foie volumineux ; l'intestin, le rein, les ganglions sont parfois amyloïdes ; dès lors, nombre de facteurs s'associent pour créer ces épanchements séreux cachectiques ; tels sont les éléments qui agissent au cours de la malaria.

Parfois, c'est le myocarde qui mérite d'être incriminé ; Saint-Pé décrit, en effet, chez certains tuberculeux, un œdème placé sous la dépendance du cœur ; l'auscultation, plus tard l'examen nécroscopique prouvent qu'il s'agit le plus souvent d'une dilatation du ventricule droit. — La cause de cette faillite de l'organe central de la circulation doit être cherchée dans les obstacles mécaniques à la circulation pulmonaire, en particulier dans ceux qui sont provoqués par les secousses de la toux ; on peut aussi être en droit d'incriminer une myocardite d'origine toxique.

Dans d'autres circonstances l'importance des œdèmes, au cours de l'infection, tient à ce que peu de systèmes sont plus intéressés que le système séreux pendant l'évolution de ces affections microbiennes. — La plèvre, le péricarde, les méninges, plus rarement le péritoine, sont envahis primitivement ou plus souvent secondairement par des germes causes de la maladie principale ou venus se greffer sur elle ; ce sont le pneumocoque, quelquefois le bacille de Koch, le bacille typhique, quelques microbes moins rares, ordinairement des streptocoques, des staphylocoques. — A côté des grandes séreuses, il y a les petites, celles des articulations, qui

se trouvent atteintes dans un nombre considérable d'infections, dans la pyohémie, la blennorragie, la tuberculose, la syphilis, la morve, la scarlatine, la variole, la rougeole, la dothiénentérie, l'érysipèle, les septicémies, les oreillons, la malaria, la dysenterie, la diphtérie, la pneumonie, etc., et dans des pyrexies mal définies, telles que des septicémies, les pseudorhumatismes de Bouchard, etc.

Les altérations anatomiques sont attribuables à l'action directe des germes ou aux propriétés de leurs sécrétions. — De même qu'il existe des inflammations séreuses rattachées, chez les brightiques, à des poisons non excrétés, à la tendance que manifeste l'organisme, dit Baumès, à se débarrasser par diverses voies des surcroîts de la masse liquide qui fatiguent un viscère, de même il peut se faire que des principes d'origine microbienne jouissent d'une action irritative; quelques auteurs italiens admettent d'ores et déjà des pleurésies pour ainsi dire chimiques. Des essais expérimentaux personnels me conduisent à cette conclusion; irritez une synoviale du genou à l'aide du nitrate d'argent, puis injectez une toxine : vous pourrez, en multipliant les essais, voir l'arthrite se développer.

A côté des influences générales qu'on peut étendre au cancer, dont la nature demeure obscure, prennent place des mécanismes locaux; parmi eux se rencontrent les thromboses, les embolies, les phlébites.

Ces mécanismes divers aboutissent à des infiltrations; les plus fréquentes, en dehors de celles de la peau, siègent dans le poumon, dans les séreuses, dans les espaces sous-méningés, dans le muscle cardiaque, dans la trachée, au niveau des cordes vocales, tout autour des amygdales, etc.

Ces sérosités, quoique dépourvues, suivant Baylac, de toxicité, ont pendant l'infection une importance qu'elles ne comportent pas dans les affections d'un autre ordre; elles peuvent servir de bouillon de culture ou constituer des milieux bactéricides, anti-toxiques; le rôle des humeurs, chez les infectés, confère à ces œdèmes une toute spéciale signification.

Ces infiltrations, surtout les plus aiguës, assez souvent se résorbent, disparaissent avec leur cause, à la manière de certains troubles de cette catégorie qui frappent le larynx, la glotte, etc.; on peut rencontrer des poussées rapides au cours de la morve, de la variole, de la fièvre typhoïde, de la scarlatine, dont le virus est spécialement hydropigène.

Quand ces épanchements persistent durant un certain temps, ils deviennent parfois le point de départ d'une organisation scléreuse intéressant le poumon, le rein, etc.; dans ces conditions, l'œdème peut devenir chronique, en raison de l'action du viscère lésé. — A la phase infectieuse, à l'influence chimique fait suite la pathologie cellulaire; l'élément étiologique, après avoir été le *primum movens*, disparaît plus ou moins vite.

En dehors des processus généraux diathésiques, nerveux, réactionnels, ou infectieux, en dehors des influences locales, une obstruction veineuse,

les tares des appareils, des systèmes, des viscères prennent place au rang des causes de l'œdème.

Les affections cardiaques, valvulaires, plus encore myocardiques, du jour où elles ne sont plus compensées, occasionnent ces infiltrations qui siègent au niveau des membres inférieurs, déformant ces membres, donnant à la peau cette teinte blanche, mate, caractéristique, cette mollesse qui lui permet de garder l'empreinte du doigt.

Le défaut d'équilibre, en augmentant, favorise l'extension de cet œdème qui gagne le tronc, les parties supérieures du corps, parfois la glotte, le poumon, les séreuses remplies par un liquide dépourvu de caractères inflammatoires : la cachexie cardiaque s'ajoute aux effets purement mécaniques.

Les imperméabilités rénales, devenues plus aisées à interroger grâce aux nouvelles méthodes, donnent naissance à une infiltration cutanée qui siège un peu partout ; mais c'est en particulier à la face, dans les zones palpébrales, dont les mailles sous-cutanées sont assez faciles à distendre, que se cantonne ce processus.

Cette localisation si contraire aux lois de la pesanteur, survenant à une période où l'économie n'est pas envahie dans son ensemble, ne laisse pas que d'être assez difficile à expliquer, attendu que bien d'autres territoires sont pourvus d'éléments conjonctifs aussi aisés à dissocier : peut-être convient-il d'invoquer une influence nerveuse? D'une part, on sait l'importance des actions vaso-motrices dans la genèse de ces lésions; d'autre part, nul n'ignore que les poisons urinaires impressionnent fréquemment les centres bulbaires, ainsi que tendent à l'établir les dyspnées toxiques, la respiration suivant le type de Cheyne-Stokes, le myosis, les spasmes, etc. Souvent même cette localisation est primitive, en ce sens qu'elle existe à une période où on ne décèle pas trace d'épanchement séreux.

Pour le rein, comme pour le cœur, comme, du reste, pour le foie, l'élément central n'est pas seul à intervenir; il faut compter avec les modifications circulatoires, avec le myocarde altéré, avec la pression élevée, avec les vaisseaux devenus moins élastiques; il faut compter avec l'hydrémie, l'hypo-albuminose, la diminution de certains principes, l'augmentation de quelques autres.

Les affections hépatiques provoquent surtout de l'ascite, principalement quand le péritoine est irrité; l'obstruction des terminaisons veineuses a certes son importance; néanmoins, on voit fréquemment la quantité de liquide ne pas être en rapport avec la dilatation des voies superficielles; il convient de compter avec les oscillations de la pression fréquemment élevée dans le réseau portal.

Les vieux emphysémateux, les anciens bronchitiques un jour ou l'autre aboutissent à l'enflure soit à cause des souffrances de la petite circulation, soit plus encore en raison de l'ectasie du cœur droit. — Cette ectasie est, en effet, une des conditions les plus importantes: qu'il s'agisse des poumons ou du cœur, du myocarde, de l'endocarde, d'une mal-

formation, de la maladie bleue, d'une ancienne péricardite ayant provoqué des lésions de dégénérescence, etc. : tant que la tricuspide fonctionne suffisamment, l'œdème se développe malaisément.

Les causes propres à altérer la crase sanguine sont nombreuses; citons les maladies de la rate, la leucocythémie, le cancer, les dyspepsies intenses, l'atrophie de la muqueuse gastro-intestinale, citons certaines adénites, certaines détériorations de la moelle des os, une série de désordres infectieux, toxiques, nutritifs, citons les suppurations de longue durée, la malaria, la syphilis, la scrofule, la tuberculose, le saturnisme, l'imprégnation amyloïde, les entérites chroniques, etc.; or, ces facteurs, ces causes multiples conduisent tôt ou tard à l'infiltration des tissus, comme l'inhibition ou des réactions nerveuses particulières développent tels œdèmes aigus essentiels.

La distribution de cette infiltration, son siège, surtout au début, sa coloration, son aspect, la coexistence de quelques autres phénomènes, etc., permettent de déduire de cet accident, au point de vue séméiologique, les enseignements qu'il comporte, depuis l'indication d'une phlébite, d'une thrombose, d'une phlegmatia, jusqu'à celle d'un néoplasme profond. — Si le cœur est en jeu, l'enflure survient aux extrémités, en raison des lois de la pesanteur, tandis que si les capillaires sont en cause, les foyers sont en rapport avec la laxité du tissu environnant, tel que celui des paupières, du scrotum, etc.

L'épaississement du myxœdème est tout spécial; il est d'ordre toxique; on le fait disparaître en injectant le tissu en déficit.

D'autres extraits organiques, loin de combattre ces infiltrations séreuses, provoquent leur formation. Ainsi agit, d'après Gluzinski, le liquide de macération des capsules surrénales ; ainsi se comporte celui qui contient les composants pancréatiques, vrais ferments diastasiques; d'ailleurs, les substances retenues chez les brightiques se révèlent éminemment hydropigènes dans le cerveau, le poumon, les bronches, la plèvre, la peau, etc.

Il est curieux de constater, de la part des principes issus de l'économie, ces propriétés hydropigènes qui, pour une part, appartiennent aussi aux toxines; c'est là une analogie nouvelle à ajouter à celles qui déjà nombreuses rapprochent ces deux ordres de produits au point de vue de leurs effets sur la circulation, la digestion, le névraxe, les humeurs, etc.

Les lésions du sang, celles qui portent sur les globules, à l'exemple des tares de la chlorose, de la leucocythémie, celles aussi qui intéressent de préférence les parties solubles aboutissent fréquemment aux épanchements séreux; l'origine de ces anémies, déperdition, privation, infection, nutrition, leurs attributs d'anomalies acquises ou héréditaires n'exercent à cet égard aucune influence.

La multiplicité de ces causes entraîne celle des procédés thérapeutiques propres à combattre ces accidents, procédés qui s'adressent à l'état

général, aux humeurs, aux viscères, aux vaisseaux, au cœur, aux nerfs, aux solides, aux liquides; il importe au premier chef de modifier le facteur étiologique, tout en agissant sur la sérosité elle-même par les massages, les mouchetures, la diurèse, les purgatifs, etc. — L'influence familiale a été notée par plusieurs auteurs, en particulier par Williams Osler, par Ricochon; plusieurs membres d'une unique famille ont présenté de l'infiltration cutanée.

Il serait facile de discuter, de se demander s'il s'agit là d'un effet qui porte sur le névraxe, sur les vaisseaux, sur les humeurs, attendu que l'hérédité peut faire sentir son action sur un appareil donné, sur un système, sur les mutations intimes. — Une plus grande sensibilité au froid de la part des vaso-moteurs pourrait à la rigueur suffire pour expliquer ces accidents spéciaux de l'enflure : on doit à Castels des expériences qui déposent dans ce sens.

La descendance souffre parfois des tares les plus variées transmises par les générateurs; l'athrepsie, par exemple, se montre à titre de conséquence d'un état morbide, infectieux ou autre, enregistré chez les parents; or, cette athrepsie, en dehors de la diarrhée, du muguet, des ulcérations, etc., aboutit parfois au sclérème, à l'infiltration de la peau avec épaississement; elle comporte des modifications anatomiques et physiologiques, statiques et dynamiques : lenteur, insuffisance dans la croissance, infériorité du poids, unité de surface exagérée par rapport au kilogramme de matière vivante, combustions trop intenses, oxydations incomplètes, élaboration défectueuse des éléments nutritifs, absorption intestinale imparfaite, échanges respiratoires anormaux, toxicité humorale augmentée, lésions cellulaires, abaissement du pouvoir rayonnant, etc., tels sont quelques-uns des caractères de cette athrepsie.

Ces données montrent que les vices de nutrition conduisent à l'œdème, comme l'œdème aboutit à modifier cette nutrition.

Il est clair, en effet, qu'au niveau des zones ainsi transformées l'apport et le départ, l'arrivée des aliments, l'épuration, l'assimilation, la désassimilation, la température, les combustions, etc., tout est changé dans des proportions plus ou moins grandes; Holmes l'a prouvé pour la sécrétion salivaire; Bock pour la vision, Bradford pour les oxydations, etc.

D'autres troubles, l'infection, par exemple, subissent le contre-coup de ces désordres; c'est ainsi que sur un membre inférieur enflé le streptocoque pullule plus aisément, facilitant l'évolution de l'érysipèle ou du phlegmon; c'est ainsi également que, dans le cas où un germe est sans action, si vous distendez les mailles du derme par de l'eau stérile, vous pourrez le voir fonctionner. D'un autre côté, Ivo Novi montre que, suivant sa dilution ou sa concentration, le sang excite plus ou moins le névraxe; les réactions nerveuses deviennent ainsi plus ou moins intenses.

Différents processus morbides sont donc soumis, dans quelque mesure, à cette action des œdèmes; or, ces processus sont, d'autre part, capa-

bles de modifier le jeu des veines, des artères, des capillaires, dont l'endothélium semble avoir une si réelle importance dans ces mécanismes d'épanchement; ils sont, en outre, aptes à troubler le fonctionnement des lymphatiques, du cœur, de l'osmose, plus spécialement, d'après Boddaert, les attributs des nerfs, du sympathique, des vasomoteurs; aussi par voie de réciprocité exercent-ils une influence manifeste sur les infiltrations cutanées ou viscérales. — Quant à la lymphe, elle peut donner naissance à des œdèmes qui naturellement subissent l'action des agents propres à favoriser soit sa sécrétion, si on adopte l'opinion de Starling, de Heidenhain, soit sa transsudation, si on s'en rapporte à Cohnheim.

Souvent les causes s'associent; on rencontre assez aisément des épanchements angéio-neurotiques chez des brightiques, chez des cirrhotiques comme l'ont établi Conn, Le Gendre, Reste; une sciatique droite fait prédominer de son côté l'enflure jusque-là uniformément répartie dans les membres inférieurs; les facteurs d'ordre local, les thromboses, les phlébites interviennent dans la genèse du phénomène; quand un élément étiologique général, quand un état diathésique ou infectieux, etc., engendrent un œdème plus ou moins prononcé, on voit assez habituellement, dans ces conditions, une oblitération vasculaire, une déchirure de filets nerveux rendre l'accident plus marqué, tout au moins dans un territoire déterminé.

[A. CHARRIN.]

DES HÉMORRAGIES

L'organisme et les hémorragies. — Prédispositions inégales. — Diathèse hémorragique. — Les hémorragies dans les maladies. —— Variétés dans la genèse, l'époque, le siège, la signification, etc. — Artères; veines; capillaires. — Diapédèse. — Principales causes. — Hémorragies dans les divers processus morbides.

Hémorragies dans l'infection. — Hémorragies idiopathiques primitives; hémorragies secondaires. — Hémoglobinurie. — Les microbes hémorragipares; éducation des germes; quantité; qualité; portes d'entrée; terrain; acquisition de propriétés nouvelles; virulence. —— Rôle des agents figurés. — Rôle des toxines. — Leur action sur le sang, la pression, les vaso-moteurs, etc. — Pathogénies diverses. — Expérimentation. —— Hémorragies multiples; hémorragies des différents appareils, digestif, circulatoire, urinaire, nerveux, sensoriel; hémorragies des parenchymes, des surfaces, des muqueuses, des séreuses, de la peau. —— Association des lésions organiques. — Hémorragies graves, moyennes, bénignes, utiles. — Hémorragies congestives; signification de ces accidents. — Symptômes.

Les lésions. — Le purpura infectieux. — Coagulation; résorption; teintes; cicatrice. — Lésions digestives; ganglions mésentériques; péritoine. — Plèvre; poumons; ecchymoses. — Altérations du foie, des reins, de la rate. — Les foyers; les apoplexies; leur évolution. — Taches cutanées. — Les glandes : voies d'introduction des germes. — L'épiderme; le derme. — Inflammation. — Lacs sanguins. — Détériorations viscérales. —— Les microbes isolés; Monades; Bacilles. — Aspect des troubles morbides. — Hémorragies diffuses ou localisées; prédominance d'un symptôme. — Constance de ces désordres ou rareté suivant les cas. — Précocité des hémorragies infectieuses; apparition plus tardive. — Évolution rapide ou insidieuse. — Signes; accidents. — Forme grave. —— Multiplicité des types morbides cliniques. — Maladie de Werlhof. — Les hémorragies et la diversité des agents étiologiques.

États dits diathésiques et hémorragipares. — Péliose rhumatismale; douleurs articulaires. — Nature infectieuse possible de cette affection. — Ses caractères diathésiques. — Œdème; nodosités; fièvre; papules; vomissements; entérite. — Affection générale. — Causes occasionnelles; froid; fatigue, etc. —— La cellule bactérienne; la cellule organique : analogies. — Forme; structure; reproduction; sécrétions; propriétés diverses. —— Réactions nerveuses. — Hémorragies prétendues diathésiques dans les viscères, dans les appareils. — Hémorragies pulmonaires; hémoptysies arthritiques; rareté de ces extravasations dans le névraxe, les muscles, le tube digestif, le foie, le rein, la rate, etc. —— Diathèse hémorroïdaire.

Les hémorragies dans les maladies nerveuses. — Affections médullaires; tabes. — Cordons de la moelle. — Névrites. — Hémisphères. — Hémorragies des extrémités; maladie de English. —— Les névroses : épilepsie; hystérie. —— Hémorragies dans les intoxications d'origine extérieure. — Poisons externes; poisons internes. —— Dyscrasies : scorbut; hémophilie. — Hérédité. —— Hémorragies et affections viscérales : Variétés. —— Agents physiques, mécaniques; causes multiples; associations étiologiques. — Age; grossesse; menstruation. — Différences suivant le siège de l'extravasation. —— Hémorragies et infection; hémorragies et inflammation : actions réciproques. —— Causes secondes; causes préparatoires; causes locales. — Influence des

lésions viscérales; ulcérations; néoplasme, etc. — Rôle des dystrophies locales. —— Nombre des éléments propres à faire varier les symptômes, la marche, l'évolution des pertes sanguines; importance du siège. —— Les suites de ces pertes. — Mécanisme de la mort par hémorragie.

CHAPITRE PREMIER

LES HÉMORRAGIES ET L'ORGANISME

La tendance aux hémorragies. — Inégalité de la prédisposition. —— La diathèse hémorragique. — Hémorragies dans les différentes classes de maladies.

Hémorragies diverses au point de vue du siège, de l'importance, de la signification, du mécanisme, etc. —— Rôle de l'hérédité.

La tendance aux hémorragies varie d'un organisme à l'autre. Tous les médecins ont pu voir des individus qui, même dès leur jeune âge, sont affectés d'épistaxis, spontanément ou à l'occasion d'un refroidissement des pieds, de la plus légère cause occasionnelle. Si on s'efforce de les arrêter, les gencives se mettent parfois à saigner pendant un temps plus ou moins long; plus tard, l'exhalation sanguine s'effectue de temps à autre en choisissant de nouveau la muqueuse nasale. D'autre part, quand, grâce aux obstacles qu'on suscite, cette perte cesse d'avoir lieu par l'une ou l'autre de ces voies, elle s'établit ailleurs, sur d'autres parties des revêtements. — S'il existe une plaie, si on applique un vésicatoire, un cautère, ce sang quelquefois s'échappe par la solution de continuité : il y a maladie des fluides, comme dit Broussais, fluides dénaturés ou fluans.

Tout cela se passe parfois sans qu'il y ait, du reste, aucune altération apparente dans le liquide hématique, sans qu'il y ait aucune marque de faiblesse originelle, de mollesse, de laxité de la fibre, chez des individus doués d'un tempérament qui semble répondre aux conditions d'une bonne santé; quelques-uns même présentent cette particularité étrange que, quoi qu'on fasse, les organes de l'hématose fournissent toujours plus de sang qu'il n'en faut pour les viscères de la nutrition, pour l'accomplissement des actes vitaux ; il en résulte pour ces individus un état permanent d'hyperémie, de pléthore, d'où naissent souvent des tendances aux extravasations.

Il est clair qu'il existe chez ces individus une prédisposition aux mouvements fluxionnaires qui prennent, en raison de conditions inconnues, la forme hémorragique. Quelquefois la sortie du sang est contrariée dans sa marche; ces mouvements fluxionnaires vont revêtir passagèrement une

[A. CHARRIN.]

forme inflammatoire; ainsi la conjonctive s'injecte, se gonfle, s'enflamme; il survient un érysipèle, un phlegmon, etc.; mais c'est cette forme hémorragique qui tend toujours à revenir.

Dans nulle autre circonstance pathologique on ne voit peut-être se dévoiler aussi clairement ces tendances fatales, irrésistibles de l'organisme; ces congestions vont, en effet, spontanément, brusquement, d'une manière intermittente, par saccades, opérer une sorte de pluie de sang, tantôt sur un point, tantôt sur un autre.

On a cherché à attribuer cet état morbide à une anomalie dans la constitution du sang, aux variations des sels, de la chaux en particulier, aux altérations globulaires, aux changements portant sur les albumines; toutefois, les recherches chimiques, microscopiques, n'ont conduit à aucun résultat bien positif; pourtant en défibrinant le liquide hématique, on a pu produire quelques symptômes hémorragiques plus ou moins analogues; mais de ces expériences il est malaisé de tirer une conclusion ferme. — Cependant si, pour une cause ou pour une autre, le contenu vasculaire manque d'une quantité suffisante de fibrine ou de tout autre principe essentiel à sa constitution, il en résulte un appauvrissement, une diminution notable de sa plasticité; son écoulement devient plus difficile à arrêter, surtout lorsque la fluxion a lieu dans un tissu favorablement disposé pour le laisser sortir.

Mais, quand cette fluxion qui dérive d'une prédisposition fait défaut, le sang, en vertu de son altération seule qui peut être cause ou effet de ce qu'on appelle la diathèse, le sang ne s'échappe pas, ne suinte pas uniquement dans un espace déterminé de l'économie; cette altération étant générale, il s'extravase à peu près partout. — En somme, la circonscription du siège de ces écoulements hématiques dans un point du corps, l'intermittence de ces écoulements, leur retour sans aucune provocation, c'est-à-dire leur spontanéité, tous ces éléments joints à la transmission de ces phénomènes morbides se rattachent à ce qu'on a décrit sous le nom d'état diathésique hémorragipare.

En dehors de cette prédisposition générale, il faut, sauf exception, pour provoquer ces extravasations, un facteur adjuvant défini; ce facteur peut dépendre des troubles de l'infection, de la nutrition, des réactions nerveuses, des désordres toxiques, humoraux, vaso-moteurs, physiques, mécaniques, etc. Dans chacune de ces classes pathologiques, on trouve, en effet, des pertes hématiques qui offrent d'intéressantes variétés au point de vue du siège, de leur durée, de leur signification ou encore de leur pathogénie, etc. — Il convient aussi de compter avec l'influence de l'hérédité. « C'est dans cette variété de diathèse, d'après Bannès, que l'on voit d'une manière vraiment saisissante dominer la puissance de la transmission héréditaire. » Et les exemples de mort par extravasation sanguine dans une même famille ne font pas défaut.

CHAPITRE II

HÉMORRAGIES ET INFECTIONS

Hémorragies primitives, secondaires. — Hémoglobinurie. —— Microbes hémorragipares ; leur éducation. — Rôle des agents figurés. — Rôle des toxines. — Pathogénie : actions sur le sang, la pression, le cœur, les vaisseaux. — Le système nerveux. — Les embolies.

Hémorragies dans les tissus, dans les appareils. — Hémorragies graves ou bénignes, précoces ou tardives. —— La peau. — Les surfaces. —— Le purpura. — Les séreuses. — Les viscères. — Variétés.

L'hémorragie, surtout celle qui survient à titre accidentel, sous l'influence d'un traumatisme, constitue fréquemment à elle seule la plus grosse part du complexus morbide réalisé par cette sortie du sang.

Le plus souvent les pertes hématiques apparaissent au cours d'une série de maladies, tantôt au début, tantôt au milieu, tantôt vers la fin du processus; elles dépendent d'influences mécaniques, chimiques, toxiques, nerveuses, vasculaires, sanguines, humorales; elles se produisent à la surface de la peau ou dans la profondeur des viscères, des systèmes; elles ont une portée généralement alarmante, quelquefois bénigne, rarement favorable; elles surviennent soit dans le département veineux, soit dans celui des artères, soit dans celui des capillaires.

Pour Morgagni, pour Bichat, le sang peut sortir hors des conduits, sans rupture de leurs parois; c'est l'hémorragie *per rhexin* ou *per diapédesin*, suivant que cette rupture existe ou fait défaut. La mise en évidence de la structure des globules fait repousser par Ch. Robin, comme par Virchow, cette conception admise par Chomel et Grisolle; puis, avec Stricker, Cohnheim, Arnold, on revient à la première manière de voir.

Il est vrai que ces écoulements ont des aspects qui varient avec leur origine, avec la nature du canal perforé, artériole, veinule, capillaire, etc., le liquide rouge ou bleuâtre s'échappe plus ou moins rapidement, d'une manière saccadée ou continue.

Les chocs, les tensions, les déchirures, les ruptures, les accroissements de pression, de vitesse, les fluxions collatérales, les congestions supplémentaires, une activité cardiaque trop grande, des parois vasculaires altérées, figurent au nombre des agents étiologiques; il en est de même d'un sang détérioré, des vaso-constrictions trop intenses ou par trop insuffisantes, des processus inflammatoires, gangreneux, dégénératifs, etc.

Les modifications de l'ensemble de l'organisme ont une grosse influence, quand ces modifications relèvent de l'infection : dans ce cas,

ces extravasations hématiques sont assez fréquentes. Parfois, ces pertes méritent l'épithète bien vieillie d'idiopathiques; c'est dire qu'elles représentent à elles seules la détérioration anatomique du mal; on tient pour telles celles de certains purpuras infectieux, de certaines fièvres malignes. Parfois aussi elles se développent secondairement, pendant une affection déterminée, la variole, la scarlatine, la dothiénentérie, la malaria, etc.; dans le typhus, la fièvre jaune, elles ne font pas défaut; au cours des accès pernicieux on peut également voir le principe colorant s'échapper hors des globules, autrement dit donner naissance à l'hémoglobinurie.

J'ai soutenu, et je pense avoir démontré depuis longtemps, qu'un même microbe est capable d'engendrer des hémorragies ou de ne pas en provoquer; j'ai établi, en me basant sur une série d'expériences, que cette propriété hémorragipare, à l'exemple de bien d'autres attributs, en particulier de la fonction pyogène, s'acquiert ou se perd. — Il s'agit là d'une question de virulence, de qualité, de quantité de virus, d'associations bactériennes ou dans quelques cas de porte d'entrée, de terrain; tel staphylocoque, qui borne son action à une légère inflammation dans un organisme donné, va dans un autre occasionner des extravasations sanguines; il suffit ordinairement d'intéresser le système nerveux, le cœur, les reins, les vaisseaux, les humeurs, plus encore le foie.

Illava a professé qu'il y avait une bactérie hémorragipare, que cette bactérie intervenait seule ou de concert avec d'autres agents. — Assurément, je le reconnais, tel infiniment petit plus facilement qu'un autre fait apparaître ces accidents; néanmoins, il est impossible de souscrire à à un unicisme absolu, attendu qu'on rencontre isolément, sur des sujets porteurs de ces désordres, tantôt un streptocoque, tantôt des bacilles variés, etc. Du reste, les observations cliniques sont beaucoup plus en harmonie avec cette conception; la forme hémorragique peut se développer au cours des atteintes de différents virus.

Les embolies capillaires, qui ont pour point de départ les amas parasitaires, provoquent accidentellement, grâce au processus de la fluxion collatérale, des extravasations plus ou moins prononcées; mais le véritable agent de ces désordres n'est autre que la sécrétion du microbe.

Le premier, je crois, j'ai réalisé des épanchements sanguins en injectant les cultures stérilisées du bacille pyocyanique; avec ces cultures j'ai réussi à créer des troubles semblables à ceux que fait apparaître l'inoculation de ce bacille.

A cette époque on était, d'ailleurs, encore fort ignorant relativement à la genèse des phénomènes infectieux; Pasteur avait, il est vrai, en injectant les toxines du germe du choléra aviaire, déterminé chez la poule une somnolence analogue à celle qu'engendre la pénétration même de ce germe. Toutefois, cette démonstration était unique; d'autre part, on est en droit de remarquer la banalité du symptôme, car nul n'ignore que ces poules offrent cette somnolence sous l'influence de causes excessive-

ment variées; il suffit de faire pénétrer en quantité de l'eau, du bouillon, etc., pour voir bientôt le sommeil tenter des efforts pour s'installer; en même temps les plumes paraissent moins lisses, les yeux ne tardent pas à être demi-ouverts.

Grâce à l'utilisation des poisons fabriqués par le microbe du pus bleu, j'ai été assez heureux pour réaliser tous les symptômes, toutes les lésions, sauf évidemment les embolies que suscite la pullulation de ce microbe en activité : j'ai reproduit la fièvre, l'entérite, l'albuminurie, la néphrite, la myocardite, la congestion pulmonaire, des hémorragies, une paraplégie spasmodique ou plutôt une contracture avec atrophie apparente, troubles des sphincters. — Il n'est que juste de rappeler, à cette occasion, que l'injection des urines des cholériques dans la circulation des lapins, a permis au professeur Bouchard d'obtenir le tableau du choléra.

En découvrant, avec Gley, les attributs vaso-moteurs des sécrétions bactériennes, en mettant en évidence les oscillations de la pression, de la vitesse, en décelant des altérations vasculaires ou sanguines, la diminution du sucre, de l'oxygène, des globules, etc., nous avons poussé plus loin la question; nous avons montré que ces principes capables d'agir sur les conditions physiques du courant sanguin, sur le myocarde, sur les capillaires, sur leur contenu, étaient, dès lors, propres à déterminer des hémorragies, grâce à l'un ou à l'autre de ces mécanismes ou à plusieurs d'entre eux associés : Girard, dans sa thèse, a insisté sur les détails de ces pathogénies.

Expérimentalement, on peut, d'ailleurs, provoquer ces accidents en introduisant des toxines dans les veines; le plus souvent ces extravasations se localisent dans le tube digestif, dans la paroi de l'intestin, mais on les rencontre également dans le poumon, dans le foie, dans le rein, la rate, la moelle des os, dans le névraxe, dans les ganglions, dans le cœur, fréquemment dans les muscles psoas; ces muscles sont plus friables que d'autres; d'autre part l'habitude de saisir les lapins sur les côtés de la colonne vertébrale, le dos en haut, fait que des pressions bilatérales s'exercent souvent à ce niveau; aussi les épanchements sont-ils aussi bilatéraux.

Le melæna, l'hématomyélie, les foyers supérieurs, ceux des parenchymes hépatique, rénal, ceux de la peau acquièrent quelquefois des proportions encore plus accentuées; pour aggraver ces lésions il suffit au préalable de léser la glande biliaire ou urinaire, de détériorer les globules, d'affaiblir le muscle cardiaque, etc., en un mot d'associer les causes organiques aux causes toxiques infectieuses.

Ces hémorragies revêtent toutes les intensités, depuis le saignement nasal le plus insignifiant jusqu'à l'hématémèse, jusqu'à l'hématurie, l'hémoptysie, etc., qui soudainement conduisent au collapsus, avec perte de connaissance, faiblesse du pouls, refroidissement, hypothermie, décoloration des téguments, diminution des réflexes, de la sensibilité, etc., etc. Tantôt elles surviennent au début à l'exemple de l'épistaxis de la

dothiénentérie; tantôt elles se produisent dans la période moyenne ou vers la fin de cette même affection, relevant dans un cas des processus congestifs, dans l'autre des progrès des ulcérations. Il est clair que si les premières font l'effet d'une déplétion, d'une saignée portant sur une zone d'hyperémie, les secondes, en revanche, risquent de dépasser la mesure.

La portée de ces accidents dépend, en partie, soit du type de la maladie qui se complique de ces désordres, soit de ces désordres eux-mêmes, de leur distribution, de leur siège, de leur mécanisme, de leur étendue.

CHAPITRE III

FOYERS HÉMORRAGIQUES — MODIFICATIONS DES TISSUS — TROUBLES FONCTIONNELS

Hémorragies dans le conduit gastro-intestinal, dans la peau, dans les viscères. — Altérations des cellules; dégénérescences.

Les germes découverts. — Principaux symptômes : forme générale ; forme localisée ; accidents primitifs; accidents secondaires. — Maladie de Werlhoff: ses caractères; son évolution ; ses lésions. — Multiplicité des processus hémorragipares.

Lorsqu'on fait l'autopsie d'un malade mort de purpura, on constate des lésions très variables siégeant dans les différents organes de l'économie, mais ayant toutes une grande analogie entre elles.

On voit sur le parcours du tube digestif des épanchements de sang généralement peu étendus, véritables taches qui siègent dans la bouche, dans l'estomac où elles sont nombreuses, dans l'intestin grêle, dans le gros intestin où elles acquièrent des dimensions parfois considérables: elles envahissent une grande partie de la muqueuse, quelquefois même infiltrent la paroi jusqu'à la portion sous-séreuse. — L'iléon peut être atteint d'ulcérations de différentes dimensions siégeant ou non au niveau des plaques de Peyer; les follicules clos sont souvent tuméfiés; les ganglions lymphatiques abdominaux peuvent être augmentés de volume. — Dans l'intérieur du conduit alimentaire on trouve du sang plus ou moins mêlé aux matières qu'il contient; tout autour le péritoine offre souvent des taches purpuriques multiples siégeant de préférence sur le mésentère; entre les feuillets il peut y avoir une quantité plus ou moins abondante de liquide hématique; il est tout à fait inouï, comme dans le cas de Zimmermann, de constater la présence, dans cette cavité séreuse, de pus, de matières, résultant d'une perforation intestinale.

Le tissu cellulaire sous-pleural est criblé d'un piqueté sanguin; dans la plèvre existent des épanchements rosés, peu abondants. — Les pou-

mons sont congestionnés ou même atélectasiés; rarement il existe soit un foyer de pneumonie ou de broncho-pneumonie, soit des infarctus, etc.

Les ecchymoses sous-péricardiques sont communes; il est, au contraire, assez rare de rencontrer des lésions du cœur; par contre, les altérations du foie, de la rate ou des reins font exceptionnellement défaut.

Au niveau de ces plaques de purpura, l'épiderme est parfois normal, mais le derme est infiltré; les vaisseaux des papilles sont démesurément dilatés, de telle sorte qu'une anse apparaît transformée en une ectasie sphérique : artères, veinules, tout est également distendu. — Entre les faisceaux de tissu connectif sous-cutané existent des rangées, des accumulations de globules rouges disposés sous forme soit de lignes parallèles, soit de figures étoilées, suivant que ces faisceaux, dans leur enchevêtrement, sont sectionnés perpendiculairement ou non à leur direction. — Dans la partie centrale de la tache, les vaisseaux capillaires sont colossalement élargis; ils atteignent là un diamètre de 5/10 de millimètre, c'est-à-dire 15, 20 ou 30 fois plus considérable qu'à l'état normal. — On sait l'évolution des épanchements, leur résorption, la fonte moléculaire du coagulum, le rôle des leucocytes, la genèse des cicatrices dont Ranvier, à certains points de vue, a repris l'étude, le dépôt des pigments, l'apparition des teintes successives, etc.

Wickam Legg, dans une observation de purpura, a noté cette distension; sur la planche qui est annexée à sa communication on peut voir une dilatation des canaux papillaires, dilatation suffisamment prononcée pour rendre possible le passage simultané de trois hématies. Il y a donc ordinairement ectasie des artérioles du derme, au niveau comme autour de ces taches; mais la lésion principale se trouve dans le tissu cellulaire.

C'est dans ce tissu cellulaire que les hémorragies sont les plus nombreuses; elles peuvent se localiser dans ce territoire ou pénétrer comme l'ont indiqué Balzer, Wickam Legg, dans une glande sudoripare; cette localisation tient peut-être à l'action des germes qui choisissent ces glandes à titre de voie d'introduction, car on sait par les recherches de Brunner, d'Eiselsberg, de Juliani, de Wasmuth, de Babès, etc., que la peau est quelquefois traversée par des parasites qui s'engagent dans ces tubes.

L'épiderme, dans la plupart des cas, se trouve soulevé par le sérum hématique; la coloration des vésicules, leur contenu prouvent bien qu'il s'agit de sang infiltré. D'ailleurs, les examens faits par Cornil sont absolument démonstratifs; cet auteur a, en effet, décelé dans ces vésicules un plasma qui tient en suspension une quantité considérable de globules rouges ou blancs.

Si les infiltrations hématiques épidermiques peuvent avoir pour origine une hémorragie placée entre les glandes, ce n'est pas une raison pour qu'il ne puisse se produire des extravasations dues à la rupture des anses papillaires. Quand il y a épanchement de sang entre le corps muqueux de Malpighi et ces papilles dénudées, sans qu'il y ait à ce niveau de conduits glandulaires d'aucune sorte, on ne saurait faire autrement que

d'admettre qu'il s'agit d'un liquide provenant de ces anses vasculaires des papilles.

Ces lacs sanguins ne sont pas les seuls désordres que les histologistes aient constatés; on a, en effet, également signalé une assez grande quantité de cellules lymphatiques migratrices; ces cellules situées dans toute la partie superficielle du chorion correspondent à la tache purpurique; c'est une sorte d'œdème inflammatoire du tissu conjonctif sous-jacent.

Cet état inflammatoire n'épargne pas toujours les muqueuses, en particulier celle du tube gastro-intestinal qui, plus que les autres, a attiré l'attention des auteurs étudiant ces lésions microscopiques du purpura; la fréquence des troubles digestifs constatés pendant la vie, les modifications macroscopiques aperçues à l'autopsie au niveau des tuniques internes de l'estomac ou de l'intestin, toutes ces données devaient naturellement faire porter les investigations du côté de ces organes.

On a décrit, dans la cavité gastrique, une inflammation du tissu réticulé sous-glandulaire ou interglandulaire, tant au voisinage de l'orifice des glandes qu'à la hauteur de leurs culs-de-sac. — Ces parties de la muqueuse assez vasculaires sont infiltrées de cellules rondes formant une double couche continue; cette infiltration est surtout accusée dans la partie profonde; il y a même des points où l'entassement de ces cellules est plus considérable; les leucocytes se répandent le long des tubes sécréteurs; toutefois, cette gastrite intense est en général limitée à la zone superficielle; les couches musculaires sont saines. — Sur l'intestin grêle, sur le duodénum, sur le jéjunum, on peut trouver des désordres analogues.

Du côté du foie, du côté des reins, il est possible de déceler des altérations rappelant celles des maladies infectieuses, sans parler des lésions de compression, de dissociation, d'infiltration, etc., dues au liquide épanché. — Les éléments hépatiques apparaissent granuleux; on observe dans les espaces portes de petits foyers d'extravasation formés par des globules blancs; il existe parfois une dégénérescence graisseuse prononcée, principalement à la périphérie des lobules. — Les épithéliums rénaux sont aussi granuleux, spécialement dans les tubes contournés; ils tendent à se détacher des parois; on rencontre de jeunes noyaux autour des vaisseaux, autour des glomérules, au-dessous de l'enveloppe conjonctive; l'aspect du processus rappelle les tares observées dans les maladies infectieuses, notamment dans la scarlatine.

Le tissu splénique est gorgé de liquide sanguin, de macrophages, etc.; de temps à autre des foyers, des apoplexies se forment dans ce viscère; on observe successivement, à ce niveau, l'épanchement, la coagulation, la résorption, la fonte du caillot, le transport des granulations par le sang, surtout par les leucocytes; plus tard on voit apparaître une cicatrice, une teinte spéciale, du tissu scléreux, une dépression, etc.

Klebs, en 1876, avait déjà noté, dans 9 cas d'hémophilie des nouveau-nés, un micro-organisme qu'il désigne sous le nom de *monas hemorrha-*

gica ; il aurait même décelé ce microbe chez des enfants qui ne présentaient aucune extravasation, fait qui implique la nécessité de l'intervention du terrain. — Penzold a signalé des microphytes dans les humeurs des purpuriques ; Watson-Cheyne, au sein des divers organes d'un individu mort de purpura infectieux, trouve des colonies de bacilles ; chez un autre des amas streptococciques obstruaient les vaisseaux.

Wickam Legg, examinant le sang d'un malade, n'y voit pas de microbe durant la vie ; cependant, à l'autopsie, il découvre quelques germes sphériques dans les villosités intestinales, dans les vaisseaux du foie, jusque dans les cellules hépatiques. Néanmoins, l'auteur fait peu de cas de la présence de ces bactéries ; il se fonde surtout, pour nier l'origine infectieuse de la maladie, sur l'absence de parasites pendant la vie. — Keher déclare avoir rencontré, chez un purpurique atteint d'une amygdalite gangreneuse, des coques oblitérant les capillaires ; avec le contenu des vaisseaux pris sur le cadavre il obtint des colonies qui ne liquéfiaient pas la gélatine ; une tentative d'inoculation de cette culture à un rat demeura sans résultat.

Ceci, Illava ont observé des bactéries dans la circulation de deux malades morts à la suite d'affections qui s'étaient accompagnées d'hémorragies multiples ; ils ont pu obtenir ces pertes sanguines tant sur des lapins que sur des grenouilles, en injectant le liquide extravasé ; des inoculations en série ont également réussi. — Dans un cas, Illava a isolé un streptocoque ; avec le sang d'un des lapins utilisés il a inoculé des animaux de même espèce qui ont présenté des accidents semblables ; il a, d'autre part, produit des hémorragies sur une grenouille contaminée ; mais, dans ces milieux, dans ces bouillons impurs il y avait à la fois un micrococque et un bacille ; pourtant, en examinant les différents organes, on a vu prédominer des streptocoques. — Pour ces deux malades de Ceci et Illava, le diagnostic n'était pas certain ; on ne put savoir s'il s'agissait d'une scarlatine, d'une variole hémorragique ou d'un purpura ; aussi les faits de Pétrone ont-ils peut-être plus de valeur, en ce sens que ses constatations ont porté sur le vivant ; toutefois, il semble que ses cultures qui contenaient des organismes arrondis mélangés à des bacillaires aient encore manqué de pureté, à moins qu'il ne se soit agi d'un agent très polymorphe.

Martin de Gimard a cultivé des microcoques recueillis avant la mort ou immédiatement après ; sur le vivant, dans des vésicules hémorragiques voisines de taches purpuriques, Charrin a rencontré l'aureus. De fait, dans ces conditions, bien d'autres parasites, parmi eux les plus vulgaires, peuvent être isolés.

Les états infectieux, à forme hémorragique, purpurique, revêtent des types multiples ; ils se développent dans différentes circonstances : le poison peut agir sur l'ensemble de l'économie ou bien porter de préférence son action sur un organe. Dans le premier cas, la nature infectieuse de la maladie ne fera pas de doute ; le processus se traduira par un état parti-

culier de lièvre, de dépression, par un état typhoïde peu méconnaissable; dans le second, l'aspect sera modifié par la prédominance de l'intervention symptomatique de tel ou tel viscère; c'est ainsi qu'il se produira tantôt de l'ictère grave, tantôt de l'endocardite ulcéreuse, etc.

Ces hémorragies fréquemment abondantes présentent à la généralisation une tendance marquée; quand, en outre, il y a de la fièvre, le tableau rappelle certaines intoxications, en particulier l'empoisonnement par l'arsenic, plus encore par le phosphore.

On rencontre ces types purpuriques au cours des intoxications zymotiques bien définies, telles que la peste, etc. Ici ils font partie intégrante de la maladie, comme dans le typhus exanthématique, la méningite cérébro-spinale, le vomito negro; là ils se montrent épisodiquement chez quelques individus, dans certaines épidémies; parfois au cours des fièvres éruptives, qui constituent à cet égard des exemples connus.

Ces accidents peuvent survenir à titre de complication, alors que la nature du mal a été bien déterminée par ses prodromes, par la marche de son invasion, la forme de son éruption; ils peuvent aussi apparaître en première ligne, rendant le diagnostic très difficile sinon impossible; des faits de cet ordre étaient fréquents dans la variole, avant la découverte de la vaccine; les anciens auteurs, Morton, Sydenham, ont rapporté des observations de cet ordre; tels rash rentrent également dans cette catégorie. — Ces pertes sont parfois plus tardives; c'est ainsi qu'une scarlatine bénigne dans ses débuts, observée au cours d'une épidémie hypertoxique, vers la fin se révèle hémorragique et très meurtrière.

Assez souvent la marche est rapide; elle rappelle le commencement des grandes pyrexies; dans d'autres conditions elle est plus insidieuse: des symptômes en apparence insignifiants, des signes d'embarras gastrique tiennent la première place; dans d'autres cas, enfin, les manifestations articulaires, les poussées arthritiques précèdent ou accompagnent les hémorragies : il existe un type pseudo-rhumatismal.

De même que le purpura rhumatoïde peut présenter une forme papuleuse, en quelque sorte exanthématique, ainsi le purpura infectieux est susceptible de revêtir l'aspect d'un exanthème hémorragique fébrile. N'est-il pas tout indiqué de le rapprocher des éruptions bâtardes, scarlatiniformes ou morbilliformes, actuellement bien connues de la pyémie, de la diphtérie, des états puerpéraux, etc.

S'il s'agit du processus aigu, les signes avant-coureurs sont fréquemment analogues à ceux des typhus, des fièvres éruptives; on voit, par exemple, au début, survenir du malaise, de l'inappétence, de la courbature, de la céphalalgie, des frissons plus ou moins répétés, plus ou moins intenses; le malade éprouve une sensation profonde de brisement, d'anéantissement; il se plaint de douleurs lombaires, de pesanteur dans les membres. Puis, la dépression augmente; la diarrhée, parfois des vomissements surviennent; la fièvre est intense, la langue saburrale; la tendance aux pertes hématiques se traduit fréquemment par des poussées

de pétéchies, par l'apparition de véritables ecchymoses, par des épistaxis. — L'affection se constitue ainsi plus ou moins rapidement, en vingt-quatre heures ou davantage.

L'adynamie augmente; la soif est intense; des extravasations se font par les diverses voies, nasale, intestinale, rénale, etc.; des suffusions abondantes, larges, violacées, se montrent à la peau dans les différentes régions. — Le pouls devient de plus en plus petit; l'hyperthermie continue, sans subir d'abaissement au moment où se montre le piqueté purpurique, contrairement à ce qui se voit dans les fièvres éruptives à l'heure de l'exanthème.

La mort, dans les cas graves, survient en deux ou trois jours, tandis que, dans d'autres circonstances, les choses traînent en longueur. — Dans ces formes lentes, les prodromes sont moins sévères; les extravasations cutanées, quoique vastes, sont plus espacées; les apoplexies internes sont plus restreintes; la température est peu élevée; elle ne dépasse pas 38 à 39 degrés; elle tarde même à augmenter.

Toutefois, au bout de quelques jours, les pertes de sang deviennent plus fréquentes, plus menaçantes; les ecchymoses apparaissent plus nombreuses, plus étendues. — La fièvre s'accroît; elle atteint quelquefois 40 degrés : l'aspect du malade est alors le même que dans les formes aiguës.

Sous l'influence de ces pertes, sous l'influence de l'hyperthermie ou des actions toxiques attribuables aux sécrétions bactériennes, on voit se développer des dégénérescences viscérales; ces dégénérescences compliquent singulièrement le tableau pathologique; elles donnent lieu à des perturbations diverses suivant le parenchyme plus particulièrement touché.

Du milieu de ces types nombreux, on peut dégager quelques entités; une des plus curieuses est celle qui répond à la dénomination de maladie de Werlhoff. — Ce type morbide établi par l'auteur qui lui a laissé son nom, étudié plus tard par Lasègue, peut se résumer en n'énonçant que les données caractéristiques. — Pas de fièvre, pas de malaise prodromique de quelque valeur, pas de complication importante précise. — L'affection débute par une hémorragie plus ou moins intense, rarement énorme, le plus souvent gingivale, quelquefois par une épistaxis, jamais par une hémoptysie, une hématémèse ou toute autre extravasation splanchnique. Dès le lendemain, le surlendemain, on note une éruption pétéchiale confluente à des degrés divers, occupant d'abord les jambes, les cuisses, pouvant s'étendre jusqu'au tronc, jusqu'aux membres supérieurs, ne siégeant jamais à la face; ces macules ponctuées, indolores, ne blanchissent pas sous la pression du doigt.

Un jour plus tard apparaissent au voisinage des genoux des taches plus larges, des sugillations, des plaques ecchymotiques d'étendue variable, se retrouvant parfois sur la membrane muqueuse de la bouche. — Les pertes ou les suintements sanguins continuent avec une abondance va-

riable; suivant l'intensité de ces écoulements, on observe des rejets de matières noirâtres par les selles ou les vomissements, une faiblesse en général peu prononcée, un léger mouvement fébrile, une diminution de l'appétit; quelquefois tout se borne à une courbature sans douleur vraie des membres.

A partir du moment où elle se déclare, l'affection affecte une marche rapide; la guérison se produit du huitième au quinzième jour; la convalescence est assez prompte.

Les viscères ne sont pas à l'abri de ces apoplexies; il en résulte des phénomènes qui varient avec l'importance, avec le rôle de l'organe atteint; on note, par exemple, des convulsions, du délire, des paralysies, des contractures, quand il s'agit de l'encéphale; on enregistre de l'amblyopie, de l'amaurose, si la rétine est en cause, ou bien des coliques, des douleurs intestinales, après une entérorragie.

En somme, ce qui caractérise cliniquement la maladie de Werlhoff, c'est le plus souvent la rapidité du début, l'insuffisance des causes apparentes, l'absence de fièvre, primitivement tout au moins. Aucune lésion connue ne peut rendre compte de ce complexus hémorragique; la brusquerie fréquente des accidents initiaux porte à penser que le système nerveux n'est pas étranger à ces accidents.

La forme hémorragique se rencontre dans bien d'autres types morbides, dans le scorbut, par exemple, dans ce processus caractérisé, en dehors de ses causes spéciales alimentaires ou hygiéniques, par des douleurs des membres, par de la stomatite, de la gingivite, etc.; cette forme s'observe également au cours des différents typhus, affections épidémiques à courbes thermiques si caractéristiques, au cours de la fièvre jaune, bien vite dépistée grâce à la barre épigastrique ou aux désordres hépatiques engendrés.

Une foule d'entités sont capables de provoquer des pertes hématiques: dans ce nombre figurent la peste, la malaria, l'ictère grave, la suette, les affections éruptives, la dothiénentérie, la diphtérie; on trouve également dans cette catégorie la morve, le charbon, le choléra, la syphilis, plus rarement la pneumonie, les oreillons, l'érysipèle, la grippe, etc., les infections à streptocoques, à staphylocoques, à pneumocoques, à bacterium coli; il est plus exceptionnel d'enregistrer ce phénomène lorsqu'on est en face de processus attribuables à des parasites plus élevés, à des coccidies, à des amibes, à des psorospermies, etc. — Ces extravasations se produisent à la surface ou sous la peau, dans les muqueuses ou dans la profondeur, dans les viscères, le rein, le foie, la rate, le poumon, le cerveau, la moelle ou encore dans les séreuses, dans les muscles, etc.

CHAPITRE IV

LES HÉMORRAGIES DANS LES MALADIES DITES DE NUTRITION

Hémorragies et diathèses. — Historique. — Arthritisme. — Rhumatisme. — Purpura : Symptômes variés ; douleurs articulaires. — Microbes isolés ; microbes et rhumatisme : pathogénie de ces accidents rhumatismaux. — Types papuleux ; type à exanthème. — Les causes occasionnelles ; les agents microbiens ; bactéries et cellules ; analogies.

Les viscères. — Le poumon. — Hémoptysies. — Diathèse hémorroïdaire ; ancienne conception ; relations diathésiques ; déplacements. — Théorie mécanique : le juste milieu.

On sait les vingt-deux diathèses décrites dans le livre de Baumès, diathèses inflammatoire, purulente, gangreneuse, catarrhale, rhumatismale, goutteuse, dartreuse, hémorragique, hémorroïdaire, séreuse, venteuse, vermineuse, calculeuse, osseuse, anévrysmale, névrosique, scorbutique, cancéreuse, mélanique, tuberculeuse, scrofuleuse, syphilitique. Aujourd'hui l'arthritisme seul ou à peu près résiste encore à la dislocation qui a fait rentrer les unes dans les réactions nerveuses, les autres dans les intoxications, la plupart dans l'infection ; pourtant son empire a subi des démembrements.

En 1829, Schönlein signalait sous le nom de péliose rhumatismale, *peliosis rheumatica*, une affection caractérisée par des douleurs accompagnées de malaise, d'une poussée de pétéchies habituellement limitée aux pieds, aux genoux ; il donnait cette maladie comme rare, comme plus fréquente en hiver ou au printemps ; il lui réservait un pronostic bénin.

Wunderlich constata l'importance des douleurs articulaires, pour lui un épiphénomène du purpura. — J. Duriau, Maximin Legrand, dans la *Revue médicale* de 1858, semblent avoir donné la note juste, en rapprochant cette péliose de l'érythème noueux.

Ces deux affections se produisent dans des circonstances identiques, chez des personnes de constitution analogue ; quelquefois les deux manifestations se rencontrent chez le même malade, concomitance qui prend la valeur d'une parfaite démonstration : les individus à peau fine, délicate, sont spécialement exposés à ces poussées.

L'élément purpurique présente, suivant les cas, un aspect très différent : les douleurs arthropathiques sont plus ou moins prononcées, la fièvre est plus ou moins vive ; on peut voir en même temps des poussées œdémateuses et des manifestations gastro-intestinales ; les combinaisons symptomatiques possibles sont assez variables : aussi, pour bien saisir les types extrêmes il importe de préciser les intermédiaires.

Le simple examen clinique, quelques recherches expérimentales, etc., conduisent à ranger ces processus dans le cadre de l'infection ou tout au moins des intoxications compliquées d'une invasion parasitaire; néanmoins, le respect de la tradition contraint à classer encore, pour le moment, quelques-uns de ces différents troubles dans les manifestations diathésiques.

D'ailleurs, les bactéries isolées viennent presque toujours de l'économie, de nos tissus ou de nos surfaces. — Le professeur Bouchard, qui a fourni sur cette question le premier travail décisif confirmé du reste de toutes parts, a montré qu'on rencontre surtout l'albus seul ou associé à des streptocoques, à l'aureus, au coli, à quelques autres espèces. Pour ma part, j'ai enregistré des faits de cet ordre; j'ai vu le type déformant survenir à la suite d'arthropathies digitales à staphylocoques, conséquence d'une amygdalite elle-même attribuable à ces staphylocoques : Katz vient de formuler la doctrine complète de l'angine, point de départ de ces accès rhumatismaux. — Il ne faut peut-être pas déclarer formellement que ce sont bien là les agents pathogènes exclusifs; on conçoit à la rigueur que des produits, que des acides dérivés des fermentations intestinales excessives, d'un foyer bronchique, caverne ou dilatation, d'une paresse de la nutrition qui ne détruit pas ces acides, on conçoit que ces composés altèrent les os, la synoviale, le cartilage; puis dans ces points altéré des germes en circulation se déposent, d'autant que l'expérience nous apprend que l'acide lactique, d'autres avec lui favorisent la pullulation des bactéries, celle d'Achame comme celle des aérobies.

En suivant ces processus dans leur graduation successive, on peut trouver des cas de péliose, de purpura rhumatoïde avec fièvre intense, arthrites multiples, de purpura rhumatoïde avec manifestations gastro-intestinales.

Le type simple, péliose de Schönlein, est apte à se produire sans aucun prodrome; parfois cependant ce processus est précédé par une sensation de picotement, de lourdeur, de tension dans les zones où il va se montrer; le malade éprouve de la raideur au niveau des jointures. — Ce purpura siège le plus souvent sur le bas des jambes, au pourtour des articulations tibio-tarsiennes ou bien près des genoux, à leur partie interne. L'éruption est souvent symétrique, surtout aux cuisses ou aux jambes; aux membres supérieurs elle n'occupe fréquemment qu'un poignet ou un seul coude; elle est constituée par des pétéchies, plus rarement par de petites ecchymoses ou des papules éphémères.

Aux taches sanguines succèdent quelquefois des douleurs articulaires accompagnées d'un léger gonflement; dans ces conditions il peut être difficile d'attribuer à ce purpura ainsi limité une signification précise, attendu que dans le scorbut sporadique les manifestations peuvent se borner à une éruption de ce genre.

Ces douleurs articulaires présentent fréquemment une intensité plus marquée; elles siègent un peu partout en raison du caractère de mobilité

des processus de cet ordre ; parfois on découvre un certain degré d'épanchement ; les mouvements des articulations provoquent une souffrance que la palpation réveille, surtout au niveau des ligaments ; la fièvre assez légère atteint 38 à 38°,5.

C'est dans des conditions identiques, avec des poussées œdémateuses semblables, que se produisent les érythèmes aussi bien noueux que papuleux. — Aux phénomènes connus s'ajoutent des nodosités, qui font une légère saillie rouge, rosée le premier jour, livide le second ; elles sont un peu aplaties, du volume d'une noix, d'une noisette ; elles disparaissent, laissant une tache ecchymotique qui indique par ses dimensions, la situation, le siège, l'étendue qu'occupait cette nodosité.

Le type caractérisé par des papules offre quelques particularités ; il est plus passager, plus voisin du purpura pseudo-exanthématique de Laget, du *purpura urticans*.

En même temps que ces poussées œdémateuses, on enregistre parfois des vomissements bilieux, des douleurs épigastriques, de la diarrhée : en somme, l'économie entière est touchée.

Les causes occasionnelles sont variées. — Souvent c'est le froid, l'humidité, souvent aussi la fatigue, le surmenage ; il semble que le processus médullaire nerveux qui dirige, qui localise les poussées périphériques, congestives, œdémateuses, arthropathiques, purpuriques, puisse être provoqué par l'intervention de l'un de ces facteurs ou encore par celle d'une émotion morale.

On pourrait allonger la liste de ces causes occasionnelles, poursuivre l'étude de ces réactions nerveuses qui, sous l'influence de facteurs physiques, chimiques, toxiques, etc., préparent les évolutions cellulaires anormales, évolutions réalisées soit par des parasites, soit par des éléments anatomiques de l'économie. Les analogies offertes par ces deux groupes de cellules expliquent et ces relations étiologiques et la similitude d'action d'une unique cause ; ces analogies sont, d'ailleurs, nombreuses.

Rappelons que les formes sphériques, bacillaires, spirillaires, etc., se rencontrent tant chez les germes que du côté de nos tissus ; rappelons qu'au sein des organites des deux catégories le noyau est présent ou fait défaut. D'autre part, la composition du protoplasma comporte, chez les uns et les autres, des granulations protéiques sensibles à des réactifs en partie communs, dans les deux cas fixés plus vivement si l'état est normal. — La reproduction de ces différents êtres a lieu par des procédés analogues ; leur nutrition est similaire ; leurs sécrétions douées de propriétés comparables engendrent la diarrhée, les convulsions, des variations thermiques, etc. ; elles comprennent des pigments, des alcaloïdes, des albumines, des diastases, etc. — Dans le nombre de ces sécrétions, les principes spécifiques ne sont pas les plus abondants ; ce qui domine, ce sont les produits ordinaires de la vie, c'est l'urée, l'acide carbonique, ce sont les éléments ammoniacaux. Dès lors, il n'est pas surprenant de constater, dans ces deux groupes de cellules, et des aérobies et des anaé-

robies; dès lors il n'est pas surprenant d'enregistrer l'intervention des mêmes réactions nerveuses, des mêmes agents, froid, chaleur, choc, pression, aération, lumière, émotions, facteurs psychiques, etc.; tous ces agents favorisent l'éclosion des maladies de nutrition, des diathèses, aussi bien que celle des infections; or, au cours de ces processus, entre autres accidents on voit se produire ces désordres hémorragiques.

Quand ces accidents dérivent d'une affection diathésique, leur siège est loin d'être exclusivement cutané; ces états dyscrasiques savent réaliser l'épistaxis, le melæna, l'hématémèse, l'hématurie, l'hématomyélie, les pertes sanguines buccales, nerveuses, sensorielles, séreuses, muqueuses, etc.; à cet égard leur action vaut les influences qui dérivent d'une pathogénie infectieuse.

Il n'y a pas encore bien longtemps, pour le plus grand nombre des médecins, aujourd'hui encore pour beaucoup d'entre eux, toute hémoptysie vraie survenant sans fièvre, avec quelques symptômes localisés au sommet des poumons, relevait de la tuberculose pulmonaire; elle devait faire porter pour un temps plus ou moins éloigné un pronostic fatal.

Cependant un certain nombre d'auteurs ont publié des observations établissant que quelques-unes de ces hémoptysies n'ont parfois provoqué aucun désordre fâcheux; elles se sont reproduites à plusieurs reprises sans laisser de trace, sans exercer, en un mot, aucune influence sur la santé : Graves, Gendrin, Trastour, Dauvergne, Collin, Huchard, Sénac, le professeur Potain ont cité des exemples prouvant que la genèse de certains crachements de sang peut être à la rigueur exempte de relation avec la bacillose.

Le début de ces phénomènes est presque toujours brusque; dans la plupart des observations, c'est après un refroidissement, après l'ingestion d'eau glacée, etc., que survient le premier désordre, ordinairement pendant la nuit.

Le malade est pris brusquement d'une hémorragie souvent fort abondante, qui peut se répéter pendant plusieurs jours, s'accompagnant de sueurs froides, d'anxiété, de dyspnée, d'une perturbation morale d'autant plus intense que le malade se considère comme tuberculeux; l'auscultation tôt ou tard décèle un foyer de râles crépitants, soit aux sommets ou aux bases, soit plutôt dans l'aisselle.

Cependant ces hémoptysies se reproduisent quelquefois périodiquement, alors que dans l'intervalle des poussées congestives l'oreille ne décèle aucun bruit anomal. — On s'étonne, puis on s'aperçoit que le malade appartient à une famille d'arthritiques, qu'il a lui-même présenté des manifestations; on est conduit à croire qu'il s'est agi là d'extravasations hématiques liées à ce qu'on appelait la diathèse congestive, se manifestant ici par des hémoptysies, comme elle se traduit ailleurs par des épistaxis, des métrorragies ou des hémorroïdes; mais le processus choisit avant tout les viscères thoraciques; il est rare dans le névraxe, le rein, le tube digestif, le foie, la rate, les muscles.

Cette forme revêt en somme une mise en scène effrayante, elle a peu de tendance à la fixité; l'hémoptysie terminée, il reste une zone de bruits adventices qui disparaissent peu à peu; quinze jours après tout est rentré dans l'ordre, du moins jusqu'à la prochaine atteinte.

La fréquence, l'importance jadis attachée aux pertes de sang hémorroïdal avaient fait créer une diathèse hémorroïdaire, variété de la diathèse hémorragique; c'est, en effet, une sorte d'hémorragie intermittente ou périodique qui, au lieu de se produire par l'exhalation simple, à la surface de divers tissus non altérés d'une manière apparente dans leur structure anatomique, s'opère au niveau d'une masse plus ou moins variqueuse placée vers l'anus, à l'extrémité du rectum; cette masse, ce paquet sont tantôt externes, tantôt internes, tantôt l'un ou l'autre: la procidence est parfois intermittente.

On a émis une foule d'opinions sur la véritable texture de cet appareil: Dupuytren, par exemple, n'y voyait qu'une dilatation; Boyer considérait cette ectasie des veines plutôt comme l'effet que comme la cause des tumeurs hémorroïdales; Récamier tenait ces modifications pour de véritables kystes érectiles unis ou multiloculaires, différant du fongus hématode, différant surtout de la distension des veines anales ou rectales qu'il regardait comme de simples varices complètement étrangères à la maladie dite hémorroïdale.

Il n'en est pas moins vrai qu'une certaine liaison existe parfois entre cette prétendue diathèse hémorroïdaire et l'apparition de varices dans diverses régions; il n'est pas inouï de voir coexister ces varices avec ces hémorroïdes; dans quelques cas un gonflement, un écoulement de sang s'observent sur un point de ces dilatations variqueuses; ils semblent alterner avec le flux hémorroïdal, lorsque, pour une cause ou pour une autre, ce flux cesse d'avoir lieu régulièrement. De plus, on voit les enfants d'un hémorroïdaire offrir pour toute tare soit un varicocèle, soit des veines variqueuses développées dans une autre région, mais non dans le rectum.

Aux époques de l'exacerbation fluxionnaire qui, comme une voie de décharge, pousse les fluides sur les tumeurs hémorroïdales, ce n'est pas toujours un flux sanguin, mais parfois un liquide blanc qui s'échappe; cet accident a fait admettre l'expression d'hémorroïdes blanches. Dans quelques cas tout se borne à une tuméfaction évoluant avec plus ou moins de signes d'irritation, de douleur; néanmoins le plus ordinairement on enregistre des symptômes généraux, du malaise, de l'inappétence, de la fièvre, etc., assez habituellement précédés de prodromes divers, céphalée, vertiges, pouls fréquent et plein, peau sèche, météorisme, soif, etc.

On sait le rôle que Stahl et son école faisaient jouer à ce flux hémorroïdal dans les processus vitaux, dans les phénomènes critiques qui contribuent à l'entretien de la santé; en détournant la matière peccante destinée à cheminer par la veine porte, la voie d'entrée des maux, ces processus devaient épargner à la peau les boutons, les ulcères et pré-

[A. CHARRIN]

server le cerveau du mal épileptique. En dehors de quelques exagérations, ces vues, dont les éléments se retrouvent dans Hippocrate et Galien, étaient celles d'un profond observateur, d'un grand praticien ; elles sont aujourd'hui encore en partie vraies, car si le temps agrandit ou transforme, comme le dit Lasègue, les données de l'observation sincère et juste, par une sorte de privilège il n'en atteint pas la substance. Il est, en effet, incontestable qu'un lien manifeste rattache cet état hémorroïdaire à des tares organiques d'ordre chimique ou nutritif, à l'eczéma, à la calvitie précoce, à la goutte, au diabète, à la lithiase hépatique ou rénale, à la migraine, etc.

Sans doute des causes accidentelles, des excitations d'origine externe, une grossesse, une trop grande constipation, un état trop sédentaire, l'application de corps chauds, irritants, etc., peuvent déterminer une congestion passagère du système veineux recto-anal, avec gonflement de quelques veines, avec de légers flux hématiques ou séreux; toutefois, il y a loin de ce mal simplement local aux véritables hémorroïdes, ayant une liaison si étroite avec certains actes qui se passent dans l'ensemble de l'organisme : il semble que les causes capables d'amener de véritables varices rectales agissent à titre d'agents occasionnels à l'égard de la diathèse prédisposante.

Cette considération est tellement vraie que, chez les individus exempts de cette diathèse, c'est-à-dire dépourvus d'un système vasculaire spécial au niveau de l'extrémité du rectum, toutes les excitations possibles localisées à l'anus par des sangsues réitérées, par des topiques irritants de différents genres, ne réussissent jamais à faire naître de réelles tumeurs hémorroïdales, pas plus que des irritations effectuées sur la peau n'engendrent des dartres, si la peau n'est pas pour cela préparée par l'état général.

Quand au cours d'une maladie grave d'un organe interne, du poumon par exemple, on voit parallèlement au développement d'hémorroïdes une amélioration manifeste de la maladie, on est autorisé à penser qu'une partie des mouvements fluxionnaires destinés à cet organe malade s'est portée sur ces veines; cette dérivation provient de la mise en jeu d'une prédisposition dont le viscère atteint, grâce à un retentissement sympathique, provoque les manifestations.

Ajoutons qu'à la longue il peut survenir une phase cachectique, qui par sa physionomie rappelle en général le tableau d'une anémie profonde. — Telle est, en quelques mots, l'ancienne conception de cette diathèse hémorroïdaire.

A l'heure présente des conceptions purement anatomiques, mécaniques tendent à conquérir une bonne part du terrain ; ces vues nouvelles sont basées sur les travaux de Gosselin, sur ceux de Duret, de Quénu, de Hartmann, sur leurs études relatives à des plans veineux, muqueux et musculaires, à des étranglements possibles des vaisseaux dans des anneaux au moment des contractions, etc. : là comme ailleurs la vérité se tient, à l'exemple de la vertu, dans un juste milieu.

CHAPITRE V

LES HÉMORRAGIES ET LES DIVERS PROCESSUS MORBIDES

Hémorragies et maladies nerveuses. — Affections médullaires ; le tabes ; cordons de la moelle. — Névrites. — Hémisphères. — Actions réciproques. — Hémorragies des extrémités.

Hémorragies et maladies toxiques, viscérales, etc. — Hémorragies et intoxications. — Auto-intoxications. — Dyscrasies. — Affections du sang ; anémies ; scorbut ; épidémie. — Hémophilie. — Hérédité. —— Hémorragies et affections viscérales. — Lésions locales. — Causes directes ; agents physiques. — Associations étiologiques. — Age ; sexe ; grossesse. — État anatomique. —— Variété au point de vue du siège, de l'intensité, etc., de ces désordres. — Les muqueuses ; les séreuses. —— Hémorragies et infections. — Hémorragies et inflammations. — Hémorragies et réactions nerveuses. — Actions de réciprocité.

Les causes directes. — Les causes secondes. — Les causes préparatoires. —— Lésions des organes, des tissus. — Néoplasme ; ulcérations ; lithiase. — Affections diverses, locales, générales. —— Causes souvent multiples. — Mobilité des signes, des phénomènes, de l'évolution, des conséquences des hémorragies. — Rôle du siège, du terrain, du viscère, du tissu, etc. —— Les suites des hémorragies. — Le mécanisme de la mort.

Les hémorragies peuvent s'observer au cours des affections qui intéressent le système nerveux central ou périphérique ; elles se rencontrent, soit dans les cas où il s'agit de lésions portant sur le cerveau ou la moelle, soit dans ceux où les altérations siègent sur des filets détachés, sur des troncs isolés.

Weir-Mittchell a vu des pétéchies se développer chez des femmes anémiques souffrant de douleurs névralgiques, de crampes musculaires ; il n'hésite pas à rattacher ces pétéchies à l'influence des nerfs ; Faisans, dans son travail sur les extravasations sanguines dépendant du névraxe, rapporte trois observations qu'il est aisé de classer dans cette catégorie. — Dans ces trois cas le sciatique a été atteint ; les premiers symptômes se sont bornés soit à des douleurs offrant des points classiques de recrudescence, soit à des phénomènes d'hyperesthésie, de contractions fibrillaires, soit à quelques troubles trophiques portant sur les os ou les ongles ; puis, on a vu survenir, dans les zones malades, des ecchymoses plus ou moins nombreuses, plus ou moins étendues, naissant sans aucune cause externe, sans choc, occupant en général un territoire placé en amont des régions les plus douloureuses ; ces ecchymoses, d'une façon générale, suivaient le trajet des troncs atteints de névralgie ou de névrite.

Les antécédents alcooliques de ces malades permettent de penser qu'il existait dans ces troncs de véritables modifications anatomiques, de véritables inflammations, inflammations qui ne sont pas rares chez les tabétiques; or, chez ces sujets, les hémorragies cutanées ne sont pas chose exceptionnelle.

Ces sortes d'éruptions sanguines, d'après Straus, se montrent chez certains ataxiques, sur la peau des membres, à la suite des grandes crises douloureuses, fulgurantes, le plus souvent à l'instant où ces crises s'apaisent; ces taches sont indolores tant spontanément qu'à la pression; leur forme, leur nombre sont variables; leur étendue, leur coloration ou plutôt l'intensité de leur coloration sont habituellement proportionnelles à la violence des souffrances; elles occupent le membre siège de ces souffrances; toutefois, au lieu de se développer exactement au niveau des points où les douleurs sont les plus considérables, elles apparaissent en amont, dans des territoires plus rapprochés du pli de l'aine.

Dans le tabes, surtout à la suite des récents progrès de l'histologie pathologique, les changements anatomiques portent sur la périphérie et sur les centres; on ne conteste plus aujourd'hui la réalité des modifications névritiques, modifications que caractérise avant tout la dégénérescence granuleuse de la myéline; la discussion se poursuit relativement à la genèse de ces altérations, à leur mode de début comparativement aux lésions des cordons ou des racines postérieurs.

On pourrait donc à la rigueur soutenir qu'il s'agit d'une intervention soit de la moelle, soit des filets terminaux, peut-être de l'une et des autres; les hémorragies qui se développent au cours des névrites, des névralgies prouvent la possibilité de l'influence des rameaux nerveux; d'autre part des accidents analogues enregistrés au cours des myélites transverses, au cours des processus de tuberculose ou de cancer du rachis, etc., démontrent le rôle de l'organe médullaire.

En se basant sur quelques symptômes offerts par les malades, on a pensé que ces foyers sanguins, supposés d'origine nerveuse, étaient de nature infectieuse; il s'agirait là d'infections portant leur effort sur le névraxe ou ses branches. D'ailleurs, soit en inoculant des microbes, soit en injectant des toxines, on a réussi à obtenir des lésions centrales ou périphériques.

Assurément, la chose est réalisable; d'un côté, des bactéries sont capables d'impressionner le système cérébro-spinal; d'un autre côté, parmi les microbes il en est qui sont hémorragipares; personne n'est en droit de contester ces affirmations, d'autant plus que les parasites, grâce à leur action sur les centres, engendrent fréquemment des lésions symétriques.

En revanche, on ne saurait nier, à la suite des travaux de Brown-Séquard, de Charcot, d'Ollivier, de Vulpian, de Barety, etc., que des altérations intéressant les hémisphères, les noyaux cérébraux, la protubérance, le pont de Varole, etc., ne soient propres à faire apparaître des

sortes d'éruptions sanguines. D'ailleurs, même en admettant que telle affection, l'ataxie, par exemple, soit d'essence infectieuse, à l'époque où le tabes bat son plein il ne reste plus guère ni agents pathogènes, ni toxines; c'est donc la lésion nerveuse qui doit être par-dessus tout incriminée; c'est la tare anatomique, la pathologie cellulaire qui survivent aux processus chimiques ou parasitaires.

Bien des zones détériorées de la moelle, bien des troncs nerveux intéressés peuvent déterminer des hémorragies; la lésion de ces zones, de ces troncs peut être un ramollissement, une tumeur ou un épanchement sanguin; dans ces cas, par une véritable action réciproque l'hémorragie engendre l'hémorragie.

La physiologie expérimentale fournit des enseignements relatifs aux extravasations viscérales. — Brown-Séquard a démontré que les détériorations de plusieurs parties du myélencéphale sont suivies à bref délai d'épanchements hématiques dans plusieurs parenchymes; ce sont là des résultats absolument positifs dont nous aurons à tenir compte à propos de chaque viscère; cependant il ne faut pas les accepter tous sans une certaine réserve. Vulpian a, en effet, remarqué que les ecchymoses observées dans ces conditions au niveau de la muqueuse gastrique rappellent parfois celles qui se rencontrent au sein des infarctus sanguins. « On a pu se demander, dit-il, s'il ne s'agissait pas de véritables infarctus, ayant pour cause soit la formation de caillots dans les artérioles de la tunique interne stomacale, soit l'arrêt des blocs obturateurs dans ces artérioles. » — Cette hypothèse n'offre rien d'impossible; si l'on songe, d'une part, que les hémorragies les plus précoces se font dans les poumons, que celles des autres viscères leur succèdent au bout d'un temps parfois assez long, si l'on se rappelle, en outre, que dans la plupart des expériences le crâne ou le rachis sont assez largement ouverts, que ces plaies osseuses créent les conditions les plus favorables à l'entrée de particules adipeuses dans les veines, on verra que la supposition d'embolies graisseuses est toute naturelle; elle servirait peut-être à expliquer les lésions observées par Vulpian; il convient, du reste, comme nous l'avons montré avec Levaditi, d'admettre que les éléments anatomiques des divers organes, du foie, du rein, du myocarde, etc., disloqués par la dégénérescence, passent par accident dans la circulation. — Une pareille pathogénie ne s'appliquerait, d'ailleurs, qu'à un nombre limité de cas; sa réalisation n'empêcherait pas qu'en règle générale c'est bien la lésion des centres nerveux qui, dans l'espèce, est la véritable cause de ces extravasations: la structure des parois, l'état dyscrasique du contenu, plus encore les oscillations de la pression interviennent également dans le mécanisme de ces désordres.

A côté de ces pathogénies, de ces causes, prennent place avant tout les artérites chroniques, les anévrysmes miliaires de Bouchard, puis, plus secondairement, les efforts, la digestion, les veilles, les fatigues, les impulsions cardiaques vives, etc.

[A. CHARRIN.]

Les hémorragies cérébrales sont fréquemment accompagnées ou suivies à bref délai d'apoplexie pulmonaire, quelquefois d'épanchements sanguins dans d'autres viscères; si quelques cas peuvent s'expliquer par une altération générale du système vasculaire, il est loin d'en être toujours ainsi; le siège fréquent de ces foyers du côté opposé à la lésion hémisphérique montre que cette lésion a une influence sur la production de ces foyers. De plus ces hémorragies cérébrales existent habituellement dans les noyaux gris de la base, c'est-à-dire en un point dont les irritations expérimentales ont fort souvent déterminé des extravasations dans un grand nombre d'organes. — On a également observé ces complications soit à la suite des actions irritatives exercées sur la protubérance, soit après des traumatismes crâniens ; sans préciser exactement leur pathogénie, on doit en somme admettre qu'elles dépendent des altérations encéphaliques.

Ainsi les affections des centres, des hémisphères, de la moelle, deviennent la cause de ces extravasations. — Les mécanismes sont multiples: variations dans la pression, dans la vitesse, troubles trophiques portant, d'après Fontino, jusque sur le cœur. — Les névrites, surtout celles des membres inférieurs aidées par les varices, l'action de la pesanteur aboutissent à ces résultats; c'est à ces névrites ou aux états dynamiques qu'il convient de rattacher ces hémorragies des extrémités décrites par English et qui accompagnées de fièvre, d'angine, de stomatite, etc., rappellent à d'autres égards et l'érythromélalgie et la gangrène de Raynaud, les formes curables ou incurables de Liégeois. — Les névroses en font autant; l'épilepsie agit au moment du raptus de la crise; l'hystérie facilite les pertes supplémentaires de la menstruation. On sait les anomalies, telles que les larmes, les sueurs de sang, etc., toutes les extravasations possibles causées par ces névropathies; on sait à quel point ces accidents, que d'aucuns tenaient pour miraculeux, ont à d'autres époques excité la curiosité: on voit, dit Broussais, des pertes par causes morales, par l'effet des passions, des innervations violentes. — On reconnaît donc que les états nerveux, ceux qui s'accompagnent de lésions appréciables tout comme les autres, sont parfois générateurs d'épanchements sanguins.

Les poisons empruntés au monde externe, le mercure, le phosphore, l'arsenic, les composés iodés, sulfurés, hydrogénés, naphtolés, etc., peuvent faire naître tantôt de véritables hémorragies, tantôt des hémoglobinuries; nul n'ignore le purpura hydrargyrique, les ecchymoses intestinales dues au sublimé, plutôt au sublimé passant du sang dans l'iléon ou le cæcum qu'à ce sel irritant directement la surface interne.

Lésions du foie, dégénérescence graisseuse de ce viscère, du rein, du myocarde, détériorations du sang, des globules, altérations des parois des capillaires, etc., toutes ces conditions interviennent dans la genèse des hémorragies.

En modifiant les glandes, les organes hématopoïétiques, ces substances, avec elles les venins, quelques principes végétaux, font que l'auto-intoxi-

cation s'ajoute à l'empoisonnement venu de l'extérieur. — Grâce aux actions vaso-motrices, grâce à la dissolution globulaire, grâce aux oscillations de la pression, les sels, les pigments de la bile, font partie des éléments toxiques qui engendrent l'extravasation; d'ailleurs les modifications des capillaires, la formation d'îlots télangiectasiques sont chose fréquente chez les hépatiques. — Les poisons de l'urémie en font autant; parmi eux l'urée, d'après Munk, Stefani, Cavazzani, etc., est éminemment constricteur des capillaires.

Le contenu intestinal, les putréfactions gastriques, les agents du botulisme se montrent éminemment propres à faire sortir le sang de ses conduits. — L'asphyxie de la submersion, des affections du poumon, du cœur, etc., provoque des ecchymoses, en particulier dans les séreuses; ainsi entrent en ligne les maladies des voies respiratoires. — L'arthritique hépatique, hémorroïdaire, diabétique, saigne aisément.

On voit donc les toxiques d'origine externe se montrer hémorragipares, à l'exemple de ceux qui dérivent de la vie de nos cellules ou de l'évolution des bactéries ; en un mot tout ce qui altère le sang, toutes les anémies par infection, par intoxication, par hérédité, par privation, par déperdition, déterminent des pertes hématiques.

Au nombre des processus épidémiques hémorragiques, le scorbut occupe un rang important; les progrès de l'hygiène, la disparition, la rareté des famines ou des alimentations avariées ont à vrai dire rendu ses ravages exceptionnels; dans les camps, dans les prisons, sur les navires, on ne voit plus guère ces abominables détériorations buccales, gingivales, musculaires, ces épanchements hématiques des séreuses accompagnés de dépressions nerveuses intenses, etc. — L'hémophilie qu'on attribue aux troubles humoraux, aux lésions vasculaires, aux influences cérébro-spinales, constitue également un type achevé de ces entités à écoulements hématiques d'ordre familial ; d'autre part le foie tient le premier rang parmi les viscères à titre de générateur de ces accidents dus à la dyscrasie sanguine ou à une fragilité des capillaires, dépendant elles-mêmes d'une tare cellulaire héréditaire.

Le parenchyme hépatique intervient par la bile, par ses pigments, ses sels, ses acides; il intervient par le glycogène en déficit, glycogène nécessaire à la résistance des éléments anatomiques; il intervient par les toxiques qu'il n'atténue pas, lorsqu'il est en souffrance; il intervient à l'aide des infections que ses altérations facilitent; il intervient par les putridités intestinales que l'acholie laisse s'exagérer; il intervient mécaniquement, en faisant apparaître des varices, spécialement des varices œsophagiennes, des dilatations capillaires, des nævi; il intervient dans les cirrhoses, dans le cancer; il intervient, en changeant les conditions physiques de la circulation, en modifiant la crase, la quantité, la qualité de la fibrine, des globules, en se comportant à titre d'organe hématopoïétique, à titre d'organe faisant osciller les principes protéiques.

Les affections du rein déterminent des pertes hématiques surtout

en élevant la tension, en provoquant l'hypoalbuminurie, la pléthore aqueuse, etc. — La rate est avant tout, pour le contenu vasculaire, un centre de revivification; la pathologie l'établit peut-être plus que la physiologie; les splénomégalies idiopathiques ou secondaires s'accompagnent fréquemment d'extravasations. — La moelle des os, les ganglions, les amygdales, le tissu lymphoïde réticulé ne se comportent pas autrement — Quant au névraxe, quant au cerveau, quant à la moelle, aux nerfs, au sympathique, on sait avec quelle fréquence ils prennent part à la genèse des épanchements sanguins.

Les chocs, les contusions, les déchirures, etc., provoquent des lésions locales, des extravasations. Souvent, là encore, les époques, le sexe, la grossesse, une série de facteurs font sentir leurs effets; citons les associations étiologiques; citons les épistaxis de la puberté, la suppléance menstruelle, les fluxions de la ménopause : le siège de ces pertes descend, avec l'âge, du pôle supérieur de l'économie au pôle inférieur.

Les épanchements revêtent toutes les intensités, toutes les importances; ils occupent tous les points, la peau, le poumon, le tube digestif, les parenchymes hépatique, rénal, splénique, pancréatique, les ganglions, le système nerveux, les organes des sens, les os, le périoste, la moelle, les muscles, les muqueuses, les séreuses. Dans ces muqueuses, dans ces séreuses, dans ces tissus, à la coagulation, à la fonte moléculaire succède, grâce aux voies d'absorption, une prompte résorption; il y a absence d'inflammation ou inflammation, suivant l'état sain ou altéré, au préalable, de ces tissus, suivant le défaut ou la présence des germes; ces germes peuvent engendrer la suppuration, la gangrène : les hémothorax putrides, plus d'une fois en partie causés par le proteus, en font foi.

L'hémorragie facilite donc l'infection, en ce sens que des microbes qui auraient été détruits par les défenses normales, par les phagocytes ou les humeurs bactéricides, évoluent à la faveur de ce lieu de moindre résistance; expérimentalement il est aisé de le prouver. D'ailleurs, placez un parasite atténué dans un muscle, il demeure sans action; traumatisez ce muscle, réalisez un épanchement : aussitôt ce parasite pullule.

On sait que la réciproque est vraie; on sait que les processus infectieux sont éminemment hémorragipares; de même les réactions nerveuses peuvent déterminer des irruptions sanguines dans les centres, dans les hémisphères, irruptions qui à leur tour sont propres à engendrer des foyers viscéraux ou cutanés, symétriques ou unilatéraux, suivant le point intéressé.

Il est facile de poursuivre ce parallélisme des réciprocités. — L'épanchement est à peine terminé qu'on voit s'organiser des néo-membranes : en retour, ces néo-membranes à capi[illegible]res friables deviennent le point de départ de nouvelles ruptures, d'enkystements plus ou moins prononcés.

Les causes directes, les causes secondes, les chocs, les pressions, les émotions, etc., agissent en proportion de leur intensité ou du point

d'application; elles agissent suivant certains facteurs, l'âge pour les saignements de nez de l'adolescence, le sexe pour les règles ou les écoulements supplémentaires; elles agissent également en raison de l'état des organes atteints, de l'athérome, du défaut d'élasticité des tuniques vasculaires.

Les affections viscérales, les ulcères, les néoplasmes, les tuberculoses, les collections hydatiques, aussi bien que les processus inflammatoires, congestifs, gangreneux facilitent la sortie du sang; de même la teneur hématique, l'état des parois des capillaires, les conditions de la circulation, etc., tous ces éléments rendent plus aisées, plus considérables ces extravasations. — Dans le tube digestif, on doit compter avec le rôle des stomatites, du scorbut, du cancer de l'estomac, de l'*ulcus rotundum* gastrique, œsophagien, pylorique; on doit aussi se souvenir des pertes de substances dues à la dothiénentérie, à la dysenterie, à la bacillose, à l'urémie, aux parasites, à la syphilis, aux intoxications. — Au niveau du rein on rencontre les mêmes facteurs; on a surtout affaire à ces sortes de traumatismes internes attribuables aux calculs, aux sables, à ces concrétions spéciales aux nouveau-nés, à ces agents générateurs de la tubulhématie; cette maladie fait intervenir l'âge, comme le font intervenir certaines épistaxis assez faciles à expliquer si l'on tient compte de la friabilité, de la vascularisation de la muqueuse.

S'il s'agit d'affections locales, plaies, contusions, ruptures, déchirures, s'il s'agit de chutes, de chocs, d'atteintes par des instruments divers, etc., l'agent qui intervient directement est le plus souvent seul à entrer en jeu; toutefois, il n'est pas rare de voir s'ajouter des éléments généraux, hémoglobinhémie, infection, empoisonnement, diathèse, altérations inflammatoires, maladies du foie, du cœur, des reins, du névraxe, des viscères hématopoïétiques, etc.

Le siège, l'intensité de la cause, l'importance des vaisseaux intéressés, la fonction de l'organe, des tissus compromis, la nature du facteur étiologique, le terrain frappé, etc., tous ces éléments entrent en ligne de compte dans la genèse des symptômes, de l'évolution, de la marche, de la conséquence des pertes sanguines.

Un épanchement intra-pulmonaire ou pleural occasionnera une hémoptysie, une pneumorragie, suivie de dyspnée, de point de côté, d'angoisse, de broncho-pneumonie, de pleurésie. — Un foyer cérébral médullaire entraînera des perturbations motrices, sensitives, sensorielles, trophiques, etc. — Une extravasation hépatique, gastrique, pancréatique, amènera des réactions inflammatoires de ces viscères, des désordres biliaires, digestifs, glycémiques, de l'hématémèse, du melæna; de son côté une irruption intra-rénale causera de l'hématurie, dans la bacillose, par exemple, quelquefois une colique due au caillot cheminant dans l'uretère. — Le muscle infiltré de sang est le siège de perturbations fonctionnelles, en particulier au point de vue des mouvements. Le placenta, si souvent déchiré par les nappes hématiques, laisse passer les poisons, les

germes, provoque des pertes graves, des accouchements prématurés : Fusch a insisté sur ces points.

La répétition, le retour, la récidive de ces extravasations suscitent des détériorations humorales; on voit apparaître des globules nains ou géants, des hématoblastes incomplètement métamorphosés, une fibrine, d'après Cl. Bernard et Frémy, insuffisante en quantité ou en qualité.

Les épithéliums deviennent granuleux, plus tard graisseux; le déficit porte sur l'oxygénation, sur divers actes de la nutrition : l'économie entière subit le contre-coup de ces accidents aussi bien dans ses solides que dans ses liquides.

Si la quantité de sang est notable, des lipothymies, le collapsus peuvent survenir; lorsque ce sang n'apparaît pas à l'extérieur, quand il demeure dans le péritoine ou l'intestin, formant hématocèle ou caillot obstructeur, ces phénomènes permettent de diagnostiquer l'accident.

A coup sûr, suivant les proportions de la perte, la guérison peut être plus ou moins prompte; néanmoins la terminaison fatale n'est malheureusement pas absolument inouïe. — L'anémie de la tête entraîne la paralysie progressive des zones encéphalo-bulbaires, dont la plupart sont d'abord surexcitées; il se passe là ce qui se produit dans le cas de mort par asphyxie. — La respiration cesse la première, bien que, parmi les centres cérébraux, ceux qui commandent aux mouvements thoraciques soient les derniers survivants; après cette suppression des actes respiratoires, on note l'arrêt du myocarde, l'apparition des convulsions, l'abolition du réflexe cornéen, l'inhibition des vaso-moteurs. Cette paralysie du cœur est la conséquence de l'anémie des ganglions intra-cardiaques; l'échec des transfusions tardives est le résultat d'un épuisement complet de ces ganglions qui se montrent plus vulnérables que les foyers médullaires. — La détermination exacte, l'enchaînement précis des phénomènes qui se déroulent dans ce genre d'exitus rappellent les différentes étapes du mécanisme de la syncope : on doit à Hayem d'intéressantes recherches relatives à ces processus.

Laennec, Traité d'auscultation médiate. — Baumès, Traité des diathèses. — Cruveilhier. Traité d'anatomie pathologique. — Andral, Précis d'anatomie pathologique, 1829. — Virchow, Pathologische Pigmente. *Arch. Virchow*, 1849. — Dittrich, *Beitr. z. path. Anat. Lungenkr.*, 1850. — Rokitansky, *Pathologie anatomique*, 1855. — Isambert et Robin, Carnification conjonctive. Soc. de biol., 1855. — Friedreich, *Arch. Virchow*, 1856. — Ziegler, *Lehrbuch der allg. und sp. Path. Anatomie*, 1855. — Cornil et Ranvier, Manuel d'histologie pathologique. — Weichselbaum, Grundriss der path. Anatomie, 1892. — Boy-Teissier, *Rev. méd.*, 1874. *Thèse de Lyon*, 1883. *Congrès de Marseille*, 1884. — Renaut, Circulation pulmonaire in rétrécissement mitral. *Province méd.*, 1886. Honorat, *Thèse de Lyon*, 1887. — Von Basch, Cardiale dyspnœ und asthma, Wien, 1887. New-York, 1873. — Schiff, Physiologie de la digestion, 1867. — Kammerer, Andral, Rokitansky : varia. — Charcot, Maladies du système nerveux, 1873. — Olivier, Apoplexie pulmonaire dans ses rapports avec l'hémorragie cérébrale. *Arch. gén. de méd.*, 1873. — Barety, Soc. de biol., 1873. — Loven, 1866. — Röhrig, *Deutsche Klin.*, 1873. — Virchow, 1851, 1853, 1854. — Charrin, *Sem. méd.*, nov.-déc., 1894.

Broussais, Cours de pathologie. — Potain, art. Anémie du *Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales*, t. V. — Barth, *Archives médicales*, 1835, cité par Potain. — Schreiber, Vollst. Obl. der Aorta. *Wiener med. Wochenschr.*, 1862. — Piorry, Influence de la pesanteur sur le cours du sang. *Archives médicales*, 1826. — Hall. Effets of loss of blood. *Med. chir. Trans.*, 1832. — Goltz, *Virchow's Arch.*, 1863. — Sucquet, Circulation dérivative dans les membres et la tête chez l'homme, 1862. — Cl. Weber, *Handb. der allg. und sp. chir.*, Monro, Structure and functions of the nervus system, 1783. — Kellie, *Trans. of med. chir. Soc. of Edinburgh*, I. — Donders, Bewinging der h. Ver. *Needer Lancet*, 1850. — Ehrmann, Appareil vasculaire intra-crânien : variations dans son contenu, 1861. Recherches sur l'anémie cérébrale. Thèse de Strasbourg, 1853. — Maune, Moelle des os et anémie : lésions : traitement. *The Lancet*, 1894. — Esmarch, Diminution de l'hémorragie dans les opérations sur les extrémités. *Deuxième congrès de chir. à Berlin*, 1873. — Colberg. Observ. d'emb. pulmon. Halis. 1865. — Feltz, Traité clinique et expér. des embolies capillaires, 1870. — Kussmaul. Tenner, Unters. über Ursprung u. Wesen der falls. Zuck., 1857. — Nothnagel, *Virch. Arch.*, XL. — Lamotte, Traité complet de chirurgie, 1771. — Brown-Séquard, Sur le diagnostic et le traitement des principales formes de paralysie des membres inférieurs, 1864. — Ackermann, *Virchow's Arch.*, XV. — Vulpian, Sur la physiologie générale et comparée du système nerveux. Paris, 1866. — Astley Cooper, Recherches expérim. sur la ligature des artères carotides et vertébrales. Paris. 1838. *Gaz. méd.* — Brown-Séquard, *Journal de physiologie de l'homme et des animaux*, 1858. — Vulpian, Sur la durée de persistance des propriétés des muscles, nerfs et moelle épinière après interruption du cours du sang dans ces organes, 1861. — Panum, Ueber Tod durch Embolie, 1856. — Cohn, Clinik der embol. Gefässkrankh. Berlin, 1860. — Barth, Oblitération complète de l'aorte. *Arch. méd.*, 1835. — Gull, Paraplegia from obstruction of abdom. Aorta. *Guy's hosp. Rep.*, 1858. — Erichsen, Influence of coronory circulation on action of the heart. *London med. Gaz.*, 1842. — Schiff, *Arch. der physiol. Heilk.*, IX. — Chauveau, Physiol. méd. de la circulation du sang. Cité par Marey. — Bence-Jones et Dickinson. *Journal de physiol.* Cité par Marey. — Maignien, Usages du corps thyroïde. 1842. — Brown-Séquard, Propriétés et usages du sang rouge et du sang noir. *Journal de physiol.*, 1858. — Cl. Bernard, Chaleur animale. *Revue scientif.*, 1872. — Sadler et Ludwig, cités par Cl. Bernard. *Loc. cit.* — Byasson, Relation entre l'activité cérébrale et la composition des urines. *Revue cours sc.*, 1868. — Charcot, Claudication intermittente, 1869, cité par Potain. — Beni-Barde, *Traité d'hydrothérapie*, 1874. — Onimus et Legros, *Traité d'électricité méd.*, 1872. — Lukjanow, chap. VII (suite), der Venen anbetrifft, *vgl. et Akoretzky* der Artzt, 1887, n° 5 (en russe). — R. Virchow, Ortliche Störungen des Kreislaufes, *Handbuch der speciellen Pathologie und Therapie*, red. par R. Virchow, Bd. I. Erlangen, 1854. — Stefani, Cavazzani, Influence de l'anémie sur le système nerveux, sur la fibre nerv. *Revue des sc. méd.*, mai 1893. — Esmarch, Die Handbücher der operativen Chirurgie. — Hallopeau, Deux faits d'oblitération artérielle. *Soc. biol.*, 1869. — M. Raynaud, De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités. *Thèse de Paris*, 1862. Nouvelles recherches sur le traitement de l'asphyxie locale des extrémités. *Arch. génér. méd.*, 1874, 6e série, t. XXIII, p. 1. — Nothnagel, Zur Lehre von den vasomotorischen Nevrosen. *Deutsches Arch. für klin. Med.*, 1866, Bd. II. — Burdon-Sanderson, M. Foster, L. Brunton, *Practischer Cursus der Physiologie*, trad. russe de Friedberg et Kovalewsky. Setchenow et A. Danilewsky, Wedensky, Mickailow. Saint-Pétersbourg, 1886. — Ch. S. Roy, Physiology and Pathologie of spleen. *Journal of Physiology* III, première comm., 1880-1882. — J. Cohnheim et Ch. S. Roy, Untersuch. über Circulation in den Nieren. *Virchow's Arch.*, 1883-1892. — C. Ludwig, Zur Lehre des Gasentausch in verschiedenen Organen (études des échanges gazeux dans les anémies), Id. Bohland. — Tchescmichinn, Gangrène des doigts au cours d'une néphrite, 1896. — Conti et Piccini, Toxicité des urines dans les anémies, *Il Morgagni*, août 1893.

Neumann, 1863. — Salviotti, *Virchow's Arch.*, 1870. — Cl. Bernard, Physiologie expérimentale appliquée à la médecine. Paris, 1856. — Magendie, Action des artères dans la circulation. *Journal de physiol. expér.*, 1821. — Cantani, 1551. — Schiff, Physiologie de la digestion, 1868. — Barry, 1825. — Bérard, Cours de physiologie, 1851. — Lancereaux, Atlas d'anatomie pathologique, 1871. — Cornil, Anatomie pathologique des veines variqueuses. *Arch. physiol. norm. path.*, 1871-1872. — Andral, Précis d'anatomie pathologique. Paris, 1829. — Jaccoud, Traité de pathologie interne, Paris, 1869. — Durham, Physiologie of sleep. *Guy's hospital Reports.* 1860. — Hammond, Wakefulness Philadelphia, 1866. — Regnard, Sur la congestion cérébrale. Paris, 1868. — Beaumont, Exp. and observ. on gastric S. Boston, 1834.

[A. CHARRIN.]

Blondlot, Traité de la digestion. Paris, 1865. — Hille et Wagner, Nouveaux éléments de pathologie générale, 1872. — Picot, Sur l'action de l'eau injectée dans les veines pour la pathogénie de l'urémie, 1874. — Magendie, *Journal de physiol. expér.*, t. IV, 1824. — Simon, General pathology, 1850. — William Ogle, Transactions médico-chirurgicales, 1869. — Brown-Séquard, On Ecchymosis and other effusions of blood caused by a nervous influence. *Arch. of sc. and pract. Med.* — Lang, Cardiale dyspnæ. *Internat. klin.*, *Rundschau*, 1889. — Grossmann, Œdème pulmonaire généralisé, aigu, par la muscarine. *Sem. méd.*, 1887 et 1889. — Ducellier, Lésions pulmonaires d'origine cardiaque. *Thèse de Paris*, 1892. — Huchard, Maladies du cœur et des vaisseaux, 1889, 1892, 1895. — Raynaud, *Dict. Jaccoud.* — Potain, Clinique médicale. — Ph. Hutin, Congestions sanguines de la moelle épinière. *Soc. anat.*, 1828. — Cohnheim, *Virchow's Arch.*, t. XII. — Arnold. *Arch. anat. path.*, t. LVIII. — Otto Weber, 1864. — Landois, *Med. Cent.*, 1867. — Jaccoud, *Leçons de clinique médicale*, 1867. — Ekner, 1855. — Durand-Fardel, Traité du ramollissement du cerveau, 1843. — Lukjanov, Grundzüge einer allgemeinen Pathologie des Gefässsystemes.

P. Miescher-Rusch, Ueber das Leben des Rheinlachses in Süsswasser. (Vie du saumon du Rhin in eau douce). Die Milz des Rheinlachses und ihre Veränderungen. (Rate du saumon et ses modifications). *Arch. Du Bois-Reymond et W. Braune*, partie anatomique, 1881, p. 193. — A. Landerer, Gewebspannung in ihrem Einfluss auf die örtliche Blut und Lymphbewegung. (Tension des tissus; son influence sur les mouvements locaux du sang et de la lymphe. Leipzig, 1884. — J. Ranke, Blutvertheilung und Thätigkeitwechsel der Organe. (Le partage du sang et l'échange d'action des organes), Leipzig, 1871.

Al. Leonard, Einfluss der Jahreszeit auf die Leberzellen von Rana temporaria. *Arch. Du Bois-Reymond*, 1887, supplément. — Boucher, Intoxications avec des poisons vénéneux provenant des plantes. — Leyden, Rückenmarkskrankheiten, 1875, t. II, p. 222. — Wolkmann, Ueber Reflexlähmungen. *Sammlung klin. Vortr.*, 1870, n° 2. — Lewisson, Ueber Hemmung der Thätigkeit der motorischen Nervencentra durch Reizug sensibler Nerven. *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1869, p. 255. — Heidenhain et Bubnoff, Ueber Erregungs — und Hemmungsvorträge innerhalb der motorischen Elemente. — Brown-Séquard. Champ d'action de l'inhibition en physiologie, en pathogénie et en thérapeutique. *Arch. physiol. norm. et path.*, 1889, n°s 1 et 2. — W. Döhring, Ueber den localen Einfluss der Kälte und Warme auf Haut und Schleimhaute. *Dissertation.* Königsberg, 1889. — A. C. Horwath, Zur Kälteanesthesie. *Central. f. med. Wissens.*, 1873, n° 14.

S. Stricker, Untersuchungen über Contractilität. — Nicati, Paralysie sympathique cervicale. *Dissert.* Zürich, 1865. — Weir Mitchell, Recklinghausen, Senator, *Münch. med. Woch.*, 1892, p. 45. — Neuhauss, Typhusbacillen. *Berl. klin. Woch.*, 1886, n° 6. Virchow. Paschutin, Javrowski, Pekelharing, Influence de l'hypérémie sur le courant lymphatique. *Archiv. sc. exact. néerland.*, 1886. — Petrone et Broca, Anévrysmes et traitement, 1856. — Ludwig et Sckrezdow, Échanges dans les différents organes. *Sitzugsberichte der Wiener Acad. Math-Naturw.* 1862, Bd XLV, p. 171. — W. Sadler, Ueber den Blutström in den ruhenden. verkürtzten und ermüdeten Muskeln des lebenden Thieres. (Sur le courant de la circulation dans les muscles au repos, raccourcis et fatigués de l'animal vivant.) *Arbeiten aus der physiol. Anstalt in Leipzig*, 4. Jahrgang 1869, p. 77.

V. Dusch (cit. p. 3), p. 122. — S. Talma, Ueber collaterale Circulation. *Pflüger's Archiv*, Bd. XXIII, 1880, p. 89 et 231. — A.-W. Woklmann, Chapitre XV, p. 461. — J. Cohnheim, *Allgemeine Pathologie*, Bd. I. Saint-Petersburg, 1878. *Traduction russe de Ivanoff.* — Stefani, Delle influenza del sistema nervoso sulla circolazione collaterale. *Lo Sprimentale.* 1886, t. LVIII, p. 225. Acad. de Ferrare, 1887. — Cavazzani, Sur la genèse de la circulation collatérale. *Arch. ital. de Biol.*, t. XVI, 1892. — Nothnagel, Ueber Auspussungen und Ausgleichungen bei pathologischen Zuständen. 3. *Abhandlung.* Die Entstehung des collateralen Kreislaufes. *Zeits. f. klin. Med.*, 1888, t. XV, p. 12. — S. Samuel, Der Einfluss der Nerven auf Vollendung des collateralen Kreislaufes. *Centralbl. f. d. med. Wissens.*. 1869. n° 25. p. 385. — Wolkmann, Chap. III, p. 54.

Junod, *Revue médicale.* Paris, septembre, 1834. *Gaz. méd. de Paris*, 1838 et 1842. — A. Haner, Ueber die Kreislaufsveränderungen bei örtlicher Verminderung des Luftdruckes. (Modifications de la circulation dans le cas de diminution locale de la pression de l'air.) *Prager med. Woch.* — Schereschewsky. Observations inédites. — Wagner, Ueber die Veränderungen des intraperitonealen Druckes unter verschiedenen Bedingungen. (Modifications de la pression intrapéritonéale causées par des influences diverses.) *Der Artzt*, 1888, n° 12, p. 225 (*en russe*). — A. Reprew, Ueber den intraperitonealen Druck. *Der Artzt*, 1890, n° 18, p. 405 (*en russe*).

Claude Bernard, Leçons sur la chaleur animale. Paris, 1876; *Comptes rendus de la Soc. de biol.*, 1851, p. 165; *Compte rendu*, 1852, t. XXXIV, p. 472; *Gaz. méd. de Paris*, 1852, p. 75 et 256; Recherches expérimentales sur le grand sympathique. Paris, 1854; *Comptes rendus*, 1855, t. XXXVI, p. 414 et 652; *Gaz. méd. de Paris*, 1855, p. 71; Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux. Paris, 1858, t. II, p. 469; *Comptes rendus*, 1862, t. LV, p. 228 et 581; *Journal de la physiologie*, 1862, t. V, p. 585. — Funke Grünhagen. Lehrbuch der Physiologie. Leipzig, 1876, II, Bd. I, p. 750. — Dastre et Morat, *Bull. de la Soc. de biol.*, 1878. — Weir Mitchell, Morehouse et Keen, Gunshot wounths and oder injuries of nerves. Philadelphia, 1864. — Hutchinson, *Lond. hosp. reports*, 1866, t. III, p. 565. — Capillaren. *Med. Jahrbücher*. Jahrgang, 1878. Wein 1888.

Jaccoud, Handbuch der inneren Pathologie; russiche Ubersetzung von Manassein. Saint-Pétersbourg, Bd. I, 1878, p. 181. — Smith, Die Warme des erregten Saügethiermuskels. *Arch. von Du Bois-Reymond*, 1884, p. 261. — H. Nasse, Zwei Abhandlungen über Lymphbildung. *Acad. Gelegenheitschriften*. Marburg, 1872. — Pflüger, Beiträge zur Lehre von der Respiration; über die physiologische Verbrennung in den lebendigen Organismen. — H. Aubert, De l'influence de la température sur la répartition de l'acide carbonique et l'activité vitale des grenouilles dans de l'air privé d'oxygène. *Pflüger's Archiv*, Bd. XXVI, p. 295.

D.-O. Israel, Die anämische Nekrose der Nierenepithelia. *Virchow's Archiv*, Bd. CXXIII, p. 510. — Altmann, Die Elementarorganismen und ihre Beziehungen zu den Zellen. Leipzig, 1890. — Kussmaul et Tenner, Untersuchungen über Ursprung und Wesen der fallsuchtartigen Zuckungen bei der Verblutung. — Moleschott, Untersuchungen zur Naturlehre, 1857, Bd. III. — Weil, Die Stenson'sche Versuche. *Dissert.* Strasbourg, 1873. — Spronck, Contribution à l'étude expérimentale des lésions de la moelle épinière déterminées par l'anémie passagère de cet organe. *Arch. de physiol. norm. et path.*, 1888, 4e série, t. I. — W. Pecör, Ueber die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Gehirnelemente in Abhängigkeit von künstlich erzeugter Blutarmuth. *Dissert.* Saint-Pétersbourg, 1887. — H. Tappeiner, Ueber den Zustand des Blutstromes nach Unterbildung der Pfortsader. *Arbeiten ans der physiologischen Anstalt zu Leipzig*. 7. Jahrgang 1872. Leipzig, 1873, p. 11.

H. Kronecker; Schimmelbusch; Schönlein, Ueber den Tonus des Fortadersystems. *Tageblatt der Med.*, p. 62; *Vers. deutscher Naturforscher und Aertzte in Heidelberg*, 1889, p. 511. — Salviotti, Untersuchungen über die Veränderungen der Blutgefässe bei der Entzündung. *Virchow's Archiv*, Bd. L, 1890, p. 592. — Lukjanow, Zur Frage über die fonctionnellen Störungen, etc., p. 172.

Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. *Berlin*, 1880. — Mosso, L'irritazione del cervello per anœmia; *Richerche experim. fatte nel labor fisiol.* di Firenze; Sull' irritazione chimica dei nervi cardiali; Ref. in den *Jahresberichten von Hoffmann und Schwalbe*, Bd. I. Litteratur 1872. Leipzig 1873, p. 534.

H. Baum, Die Arterienanastomosen des Hundes und die Bedeutung der Collateralen für den thierischen Organismus. *Deutsche Zeitschrift für Thiermedicine*, Bd. XIV, 1888-1889. p. 273. — Pelechin, Studien über den Einfluss der entfernten Unterbildung von Hauptarteriensträmmen auf die entsprechende. — Ogle, *Med. chir. Transact.*, 1858, t. XLI, p. 398. et 1869, t. III, p. 151. — Nicati, La paralysie du nerf cervical. *Dissert.* Zurich, 1863 — Recklinghausen, p. 12 et 13 index bibliographique, XVI. — Weir Mitchell. — Hallopeau, Traité élémentaire de pathologie générale. Paris, 1887, p. 303. — H. Senator, *Münch. med. Woch.*, 1892, n° 45, p. 800. — Earle, *Med. chir. Transact.*, t. II, p. 217; t. III, p. 90; t. VIII, p. 173. — Dieffenbach, voy. Romberg, Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 1846.

R. Neuhauss, Nachweiss der Thyphusbacillen am Lebenden. *Berl. klin. Woch.*, 1886, n° 6, p. 89. — Weitere Untersuchungen über des Abdominaltyphus. *Ibid.*, n° 24. — A. Virchow, Uhle et Wagner. — S. Stricker, Ein Beitrag zu der Lehre der Hyperemie. *Wiener klin. Woch.*, 1888, n° 6. — Poiseuille, Landois (*loc. cit.*), p. 121. — C. Ludwig, Bd. II

W. P. Labutz, Zur Frage über die Veränderungen des Lymphstromes und der Bluttranspiration im Entzündung shärde. *Dissert.* Saint-Pétersbourg, 1889 (en russe). — W. Paschutin, Ueber die Absonderung der Lymphe ein Arme des Hundes. *Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig*. 7. Jahrgang 1872, Leipzig, 1873. — Emminghaus, Ueber die Abhängigkeit der Lymphabsonderung vom Blutstrom. *Arbeiten aus der physiologischen Anstalt zu Leipzig*. 8. Jahrgang 1873, Leipzig, 1874, p. 51. — Javrowski, Ueber die Bedeutung der Gefässnerven für die Entstehung des Oedems. *Virchow's Archiv*, Bd. XCIII, 1883.

Javkowski. — E. Brücke; Uhle et Wagner. — W. W. Paschutin. — Rogowitz, Beiträge

[A. CHARRIN.]

zur Kentniss der Lymphbildung. *Pfluger's Archiv*, Bd. XXXVI, 1885, p. 252. — Ostroumow, Versuche über die Hemmungsnerven der Hautgefässe.

Pekelharing et Meusenides, L'influence de l'hyperémie sur le courant lymphatique. *Arch. néerl. des sc. exact. et natur*, t. XXI, 1886. — R. Penzo. Ueber den Einfluss der Temperatur über die Regeneration der Zellen mit besonderer Rüchsicht auf die Heilung von Baden. *Gaz. med. di Torino*, 1891, *XLII, fasc. II. p.* 242. — Refer, *Centralbl. für Allg. Pathol. und path. Anat.*, 1891, Bd. II, n° 12. — Jakinowitsch : Zur Lehre von der Kariokinese, Bote der öffentlichen Hygiene, août 1891 (*en russe*). — Gerassinoff : Ref. in *Naturwissenchaft. Rundschau*, 1892, n° 40. —. Samuel : Das Gewebswachstum bei Störungen der Blutcirculation. *Virchow's Archiv*, Bd. CXIII, 1887. — Lukjanow, Grundzüge der allgemeinen Pathologie der Zelle. *Leipzig*, 1891, p. 56. — S. Samuel. — Nothnagel, Anémie, hyperémie, hémorragie, thrombose et embolie du cerveau. — Ziemssen, Handbuch. Bd. XI, Th. 1. (*Traduction russe de K.-G. Tritschel, Kiew*, 1877.) — Recklinghausen, Ueber die periodischen Erytheme. — Ranvier, *Traité technique d'histologie*, 2° *édit. Paris*, 1889. — S. Arloing, *Cours élémentaire d'anatomie générale. Paris*, 1890. — Jacobson. — Landois. — Hanot, Étude sur une forme de cirrhose hypertrophique du foie. *Thèse de Paris*, 1876. — J.-M. Charcot, Vorlesungen über die Krankheiten der Leber, Gallengänge und der Nieren. (*Traduction russe de Dewlesersky. Saint-Pétersbourg*, 1879). — J. Henle, Ueber die V. hemorrhoidales ext. — J. Henle, p. 389. — Brinton, *Gaz. méd.*, 1857, n° 21. — W. Braunn. — Eichevald, p. 19 et 20. — S. Samuel, Lehrbuch der allgemeinen Pathologie, etc. (*Traduction russe de W. Dewlesersky. Saint-Pétersbourg*, 1879, p. 117). — Recklinghausen, p. 102. — Grundriss der patholog. Anat. (*Traduction de Becker*, 1852, 1.) *Précis d'anat. path.*, 1829. — H. Maas, Die Circulation der unteren Extremität. *Deutsche Zeits. für Chir.*, 1882, Bd. XVII, p. 197. — Breschet. — Heulet, p. 228. — Cohnheim, Ueber venöse Stockung. *Virchow's Archiv*, 1867, Bd. XII, p. 220. — N. Sokolow, Beiträge zur pathologischen Histologie der Hyperemie der Milz (hyperémie de la rate). *Dissert.* Saint-Pétersbourg, 1888 (*en russe*). — N.-W. Uskoff, Zur Frage über die Communication des Blutgefässsystems mit den Wurtzeln des Lymphsystems bei den Erscheinungen der Stase. *Dissert.* Saint-Pétersbourg (*en russe*). — Kossolow, Ueber die Structur des Gefässepithels (endothel.). *Moscou*, 1892 (*en russe*). — Eh. Frerichs, Clinique des maladies du foie, Bd. II. Brunswick, 1861. — Rindfleisch, Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre mit Einschluss der pathologischen Anatomie. 6. Aufl. *Leipzig*, 1886, p. 108. — Basch, Klinische und experimentelle Studien. Bd. I. Berlin, 1891. — Voy. : Ueber Lungenschwellung und Lungenstarrheit, p. 171.

Lauth, Essai sur les vaisseaux lymphatiques. Strasbourg, 1824. — Panizza, 1833. — Sappey, Sur les vaisseaux lymphatiques, 1843. — Ch. Robin, Soc. biol., 1855, 1859, 1870. — Recklinghausen, 1862. — Belajeff, Vaisseaux lymphatiques du gland, 1866. *Anat. et phys. de Robin.* — Frey, 1861-1863. — Ludwig, Ursprung der Lymphe, 1863. — Tomsa, 1862. — Kölliker. Handbuch der Gewebelehre, 1862. — Teichmann, 1862. — Laugier, 1867-1868. — Dybkowski, 1867. — Virchow, 1863. — Leydig, 1866. — Hales, 1748. — Magendie, Sur les phénomènes physiques de la vie, 1837. — Claude Bernard, Sur les liquides de l'organisme, 1859. — Hayem et Carville, Pathogénie des hydropisies, 1874. — Rouvaux, 1864. — Trousseau, Nouvelle espèce d'anasarque suite de rétention d'urine, 1865. — Monneret, Pathologie générale. — Corteau, Thèse de Paris, 1867. — Budge, Physiologie. — Schiff. — Ranvier. — Foucault, 1844. — Feinberg, 1874. — Lower, 1680. — Bouillaud, 1823. — Ranvier, Acad. des sc., 1869. — Rott, 1874. — Duval et Strauss, *Dict. de méd. et de chir. prat.*, 1874. — Abercrombie, 1818. — Graves, 1871. — Hervieux, 1847. — Littré, *Dict.*, 1893. — Grisolle. — Ludwig, 1863. — Renaut, 1872. — Virchow, Pathol. des tumeurs, 1869. — Schmidt, *Ann. de chimie.* — Brücke, Abeille, 1852. — Besnier, Frerichs, Uhle et Wagner, Pathologie générale, 1872. — Bergeret, 1873. — Gautier, Chimie appliquée à la physiologie, 1874. — Naunyn, Tumeurs. — Méhu, 1872. — Drivon, Schüppe et Kaff, Hoppe, 1853. — A. Schmidt, *Arch. für Anatomie*, 1861-1862. — Étienne, Œdèmes aigus et œdèmes essentiels. *Revue méd. de l'Est*, 1884. — Maun, Moelle des os et anémie. *Lancet*, 1884. — J. Davidson, Influence du myocarde et des capillaires sur le siège des œdèmes. — Boddaert, État des ganglions dans l'œdème lymphatique. *Comptes rendus de l'Acad. de méd. de Belgique*, 1893. — Brick, Œdème général aigu. *Int. klin. Rundschau*, n° 31. — Lederhose, Formation de kystes dans l'œdème lymphatique. *Berliner klin. Woch.*, 1893. — Saint-Pé, Œdème des tuberculeux. Paris, 1896. — Smith, Œdème angéio-neurotique. — Zimmermann, Œdème inflammatoire. *Münch. med. Woch.*,

n° 9. — R. Magnus, Sur l'origine des œdèmes cutanés dans la pléthore hydrémique expérimentale. *Archiv f. exp. Path. und Pharm.* Bd XLII, 2-4; 1899. — Holmes, Œdème aigu avec purpura et salivation. *Bost. Med.*, 14 mai 1891. — Mumford. Œdème angéio-neurotique, *Bost. Med.*, 5 mars 1891. — Horwitz, Œdème angéio-neurotique. *Med. News*, 16 avril 1891. — Geisler, Œdème sans albuminurie, Vratch 1. — Bannister, Œdème angéio-neurotique. — Van Cott, Bacille de l'œdème malin. *Centr. Bakt.*, 7 mars 1891. — Tchirkow, Œdèmes sans causes apparentes. *Sem. méd.*, oct. 1891. — Battle, Œdème inguinal double dans les péritonites. *Sem. méd.*, sept. 1899.

Revue des sc. méd., t. XXXI, 1888. — Meyrignac, Hémorragie, épistaxis considérée comme hémorragie sénile. Thèse de Bordeaux. — Dusault, Hémorragies primitives d'origine paludéenne. Thèse de Montpellier. — Petit, Traitement de certaines hémorragies par la révulsion sur le foie. Ass. franç. Congrès de Toulouse. — J. Stirton, Hémorragies de l'utérus en dehors de la grossesse. *Glasgow med. Journal.* — Lindner, Hémorragies des grosses artères dans les abcès. *Deut. med. Woch.*, XXIV, p. 522. — Corneille Saint-Marc, Traitement de quelques hémorragies par l'eau distillée de goudron. Thèse de Paris, 24 nov. — Ch. Bouchard, Pathogénie des hémorragies. Thèse d'agr. de Paris, 1809. — Ch. Bouchard. Hémorragie cérébrale. Th. de Paris, 1866. — Buffon, Purpura dans la grossesse. Th. de Bordeaux, 1895. — Manson, Malarial hemorragic. *Transact. of the med. Soc. of Virginia*, 1886. — Percynd, Hodgkinson, Hémorragies du larynx. *British med. Journal*, 1889. — Stricker, Recherches histologiques sur la genèse et la structure des capillaires. *Wiener Sitzber.*, 1865. — Cohnheim, *Virchow's Arch.*, 1867. — Stricker, Neue Untersuchungen über die Entzündungen, 1873. — Weir Mitchell, *Amer. Journal of med.*, 1869. — Arnold, Ueber Diapedesis. *Archiv f. path. Anat. und Physiol.*, t. VIII. — Virchow, Pathologie cellulaire. — Coze et Feltz, Recherches cliniques et expérimentales sur les infusoires et l'état sanguin mal. infect., 1871. — Hoffmann, *Virchow's Arch.*, XL, 1867. — Hayem, *Arch. de physiol. norm. et path.*, 1870. — Laveran, Dégénérescences dans maladies aiguës et leur conséquence en clinique. *Arch. génér. de méd.*, 1871. — Hayem, Embolies capillaires dans la pyohémie. *Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, 1871. — Wickham Legg, On hœmophilia. *Revue des sc. méd.*, 1874. — Prussak, *Wien. Sitzungsber.*, 1867. — Velpeau, Traité de médecine opératoire, 1837. — Kiwisch, Krankheiten der Gebärmutter, 1845. — Scanzoni, Die Genese der Fibrinösen oder Blutpolypen des Uterus, 1851. — Ch. Robin, Humeurs normales et morbides. — Virchow, Pathologie des humeurs. 1867. — Arau, Leçons cliniques sur les maladies de l'utérus et de ses annexes, 1858. — Gudden, *Allg. Zeitschr. für Psychiatrie*, 1860. — Virchow, Hämatom der dura mater, 1856. — Ch. Robin, Leçons sur humeurs normales et morbides. — Rindfleisch, Traité d'histologie pathologique, 1873. — Feltz, Traité clinique et expérimentale des embolies capillaires, 1870. — Charcot et Bouchard, Nouvelles recherches sur pathog. hémor. cérébrales, 1868. — O. Weber, *Handbuch der allg. und spec. Chirurgie.* — Billroth et Pitha, Cours de pathologie chirurgicale. *Revue cours scient.*, 1867. — Durante, Recherches expérimentales sur les caillots. *Arch. de physiol. normale et path.*, 1872. — Mance, Traité théorique et pratique de ligature des artères. 1832. — Waldeyer, *Virchow's Arch.*, 1867. — Ranvier, *Dict. de méd. et de chir. prat.*, 1870. — Durante, *Loc. cit.* — Bubnoff, Organisation du thrombus, 1867. — Bérard, Diagnostic dans les maladies chirurgicales; ses sources, etc., 1837. — Charcot et Bouchard, Les anévrysmes miliaires. *Arch. de phys.*, 1868. — Liouville, *Gazette des hôpitaux*, 1873. — Strauss, *Archives de neurol.*, 1880 et 1881, p. 595 et suiv. — Charrin, Fonctions hémorragiques d'origine microbienne. *Bull. de la Société de biol.*, 1880. — Charrin et Gley, Propriétés vaso-motrices des toxines *Archives de physiol.*, 1890-1891. — Hayem, Du sang, 1889. — Parrot, Tubulhématie. — Charrin, Maladie hématique des nouveau-nés. Thèse de Paris, 1874. — Weigert, *Centralblatt f. med. Wiss.*, 1881. — Ranvier et Ollivier, *Arch. de phys.*, 1869. — Henoch, Purpura fulminans. *Berl. klin. Woch.*, janvier 1887. — Wagner, Purpura et érythèmes. *Arch. für klin. deutsche Med.*, XXXIX. — Molle, Note sur un cas d'ostéomyélite des adolescents à terminaison foudroyante par melæna. Aperçus sur l'infection staphylococcique au point de vue de ses manifestations hémorragiques. *Thèse de Lyon*, 1894-1895. — Étienne et Specker, Un cas rare de septicémie médicale infectieuse secondaire avec tuberculose; syndrome hémorragique. *Revue de méd.*, mai 1895. — Maclaud, Un cas de fièvre bilieuse hématurique. *Arch. de méd. nav. et des col.*, mai 1895. — Maximovitch, Influence de la fièvre infectieuse sur la circulation et le pouls. *Deutsche Arch. für klin. Med.*, t. IV, 2e éd. — Massing, Purpura hémorragique. *St-Petersburger med. Woch.*, 1886. — Mollière, Le purpura : étude clinique. *Ann. de dermat.*, 1887. — Voiturier, Purpura pneumonique. *Journ. des sciences méd.*

[*A. CHARRIN.*]

Lille, 1889. — Fischer, Hémoglobinurie. Thèse de Munich. — Muller, Hémorragie vaso-bronchique foudroyante chez une jeune fille de vingt ans. *Revue méd. de la Suisse rom.*, VII, p. 740, déc. — A. Rossi, Purpura cancéreux. *Gazz. d. ospit.*, 56, 1891. — Télangiectasies, îlots cutanés, tumeurs érectiles. Hémorragie et hépatisme. — Lannois et Courmont, Purpura infectieux. *Arch. de méd. expér.*, 1er janvier 1892. — G. Lemoine, Purpura iodique. *Bull. méd. du Nord*, 7, 1892. — Charrin, Purpura expérim. *Bull. de la Soc. de biologie*, 14 mai 1892. — M. Adam, Œdème dans le purpura. *Thèse de Paris*, 1892. — Telecchikine, Wright, Défaut de la coagulabilité du sang. — Andbowicz, Syphilis et hémorragies. *Giorn. ital. mal. vener.*, XIII, 3. — Gounnet, Le purpura infectieux. *Thèse de Paris*, 1883. — Liegeois, Hémorragies par hypertension artérielle. *Bull. méd. des Vosges*, octobre 1894. — Huchard : *Varia*. — Kehen, *Archiv für exper. Pathol. und Pharm.* Bd XIX, 41. — Martin de Gimard, Le purpura infectieux. Thèse de Paris, 1888. — Hartmann, Influence des oscillations de la pression dans la genèse des hémorragies cutanées du purpura. *Annales de dermat.*, IX, n° 117. — Mathieu, Les purpuras. *Thèse de Paris*, 1884. — Faisans, Purpura myélopathique. *Thèse de Paris*. 1888. — Du Castel, Les purpuras. *Thèse d'agrég.*, 1878. — Ajouter à cette bibliographie une foule de travaux concernant les modifications des globules, surtout des leucocytes, au cours des diverses maladies ; ces travaux visent les variations de nombre de ces éléments, leurs anomalies de structure ; ils visent aussi les changements réalisés dans les qualités du sérum, etc., etc. ; toutefois ils se rapportent plutôt à d'autres articles (infection, immunité, sang, etc.), de ce Traité.

Les notions relatives à l'anatomie pathologique, à la thérapeutique, surtout à la physiologie des sujets qui ont trait à la congestion, à l'anémie, aux œdèmes, aux hémorragies, n'ont reçu aucun développement. — Voir plusieurs articles de ce *Traité de pathologie générale*, en particulier l'article de M. Gley, l'article sang, etc. : nous n'avons eu en vue que le côté pathologique de ces différents processus.

THROMBOSE ET EMBOLIE

Par A. MAYOR

Professeur à la Faculté de médecine de Genève.

On désigne par le terme *thrombose*, le dépôt de caillots dans l'intérieur du système vasculaire sanguin de l'animal vivant. Le caillot ainsi formé prend le nom de *thrombus*. La notion d'oblitération entre, pour la plupart des auteurs, dans la définition de la thrombose. En y réfléchissant, on comprendra cependant que si l'oblitération, complète ou non, est un résultat presque constant du processus, elle n'en constitue pas pour cela un caractère essentiel.

Lorsqu'un corps, entraîné par le courant sanguin, s'arrête en un point quelconque de l'arbre circulatoire, et y détermine une oblitération, complète ou non, on dit qu'il y a *embolie*. Le corps migrateur reçoit le nom d'*embolus* ou d'*embole*.

Uhle et Wagner et, à leur suite, F. Raymond, ont donné de l'embolie une définition plus extensive, comprenant les migrations anormales qui peuvent se produire au sein du système lymphatique. Cette manière de voir, contraire à la tradition historique, ne me paraît pas justifiée par la possibilité d'établir utilement des comparaisons et des généralisations que n'appellent point l'anatomie ni la physiologie des deux systèmes vasculaires, et que ne permet guère l'état encore peu avancé de nos connaissances au sujet de la pathologie des vaisseaux lymphatiques.

APERÇU HISTORIQUE

L'existence de caillots prenant naissance pendant la vie dans le système circulatoire, et la notion des accidents mortels qu'ils peuvent produire, ont préoccupé, ou plutôt ont frappé les médecins dès les temps les plus reculés. Aussi, si l'on veut se contenter de notes éparses, de phrases incidentes, et qui n'ont acquis tout leur intérêt que depuis que Virchow a établi la doctrine de l'embolie, on peut, avec Cohn, faire remonter jusqu'à Galien l'histoire de la question qui nous occupe. Puis, indiquant au passage le nom de Vésale, on arriverait à des temps plus réellement historiques, avec Bonnet, dont le *Sepulchretum* contient des relations d'autopsies déjà très intéressantes en ce qui regarde les caillots intravasculaires. Certaines phrases, aussi, des *Commentaires* de van Swieten,

indiquent les premiers linéaments de la doctrine de la thrombose et de l'embolie; l'expérimentation sur les animaux commence à être utilisée. Toutefois l'opinion de Morgagni, lequel n'admettait pas que le sang pût se coaguler dans les vaisseaux vivants, enraya longtemps les investigations. Cette manière de voir ne pouvait cependant prévaloir contre l'observation; la réalité du dépôt des caillots fibrineux à la surface interne des vaisseaux finit par s'imposer; mais, avec Hunter, on les considérait comme des exsudats de lymphe plastique, analogues à ceux qui accompagnaient l'inflammation des séreuses.

C'est à la lumière des travaux de physiologie expérimentale du commencement de notre siècle, que prend corps cette idée du transport de matériaux solides jusqu'aux extrémités de l'arbre circulatoire, que ces matériaux soient des caillots de thrombose, qu'ils soient au contraire les éléments constituants du pus. Ce sont là en effet les deux possibles qui se sont présentés à l'esprit des observateurs : ce qui les a amenés à expérimenter tantôt avec des corps solides, tantôt avec du pus injecté dans les vaisseaux. Ces travaux sont encore limités, isolés pour ainsi dire; certains d'entre eux donnent cependant, en quelques mots, des fragments détachés de la doctrine qui contribuera à illustrer Virchow : telles les publications d'Alibert (1828), celles de Victor François sur la gangrène spontanée [1], puis le travail de Tiedemann (1843). Viennent ensuite les études de Hasse, de Durand-Fardel (*Sur le ramollissement cérébral*), quelques observations isolées d'oblitérations artérielles dans le cours d'affections cardiaques (Pioch, *Gaz. méd. de Paris,* 1847, Legroux), une phrase de Bouillaud, dans son *Traité sur les maladies du cœur*. Quant à ce qui est de l'infection purulente, l'origine des abcès métastatiques par transport des globules de pus, indiquée par Darcet, avait été soutenue par Sédillot (1842 à 1843) qui attribuait déjà la formation de ces collections aux qualités septiques du pus. Tout cela, indications les unes très superficielles, les autres s'adressant à des cas très spéciaux, et incapables, par conséquent, de faire entrer dans la science une doctrine nouvelle.

C'est à Virchow, dont les premiers travaux parurent en 1846, que revient le mérite d'avoir, en utilisant ces documents anciens et ses propres observations, en les corroborant par l'expérimentation, établi définitivement la réalité de l'embolie et étudié complètement la formation des caillots dans les vaisseaux ainsi que leurs migrations. Adoptant le terme de thrombus, déjà usité depuis longtemps, il lui donna une signification plus précise, cherchant à le faire réserver aux caillots nés dans les vaisseaux pendant la vie. Puis il dénomma embolie (de ἐμβάλλειν), le phénomène caractérisé par la mobilisation de fragments de thrombus, et par leur projection vers le cœur ou dans un rameau du système circulatoire. Tandis que, pour Cruveilhier, la phlébite était le phénomène initial de tout dépôt fibrineux intraveineux, Virchow voulut renverser les

(1) Cité par Cohn, *Klinik der embolischen Gefässkrankheiten*. Berlin, 1860, p. 10.

termes de la proposition, et faire de la thrombose, de la précipitation de la fibrine, l'acte primordial auquel il subordonnait l'inflammation des parois du vaisseau. En cela il était trop exclusif, nous le verrons, et les recherches modernes sont venues infirmer ses vues théoriques.

Après avoir établi la plupart des notions que nous possédons sur l'embolie veineuse, Virchow tenta de les appliquer à l'étude de l'infection purulente. Cette idée que l'abcès métastatique résulte du transport à distance des éléments puisés dans le foyer primitif de suppuration gagna dès lors du terrain. Il y avait pourtant encore plus d'une objection à faire valoir contre la manière de voir de Virchow. Mais ces objections étaient destinées à tomber devant les notions nouvelles acquises à la suite du grand mouvement pastorien.

Les travaux de Virchow furent le point de départ d'une suite d'études portant sur le même sujet : en France d'abord, où Lasègue, Charcot, Ball, les faisaient connaître en les complétant; où Vulpian, Prévost et Cotard, et bien d'autres, par l'expérimentation et l'observation, élucidaient certains points demeurés obscurs; où Lancereaux établissait nettement les différents détails de l'histoire de l'infarctus ; tandis qu'à l'étranger les travaux de Senhouse-Kirkes, de Panum, etc., etc., à côté de la confirmation qu'ils apportaient à ceux de Virchow, développaient ce qui a trait à l'embolie artérielle et à ses conséquences.

Dans la suite, ce sont, d'une part, la pathogénie de la thrombose, et les phénomènes chimiques desquels dépend le dépôt de la fibrine; ce sont, d'autre part, l'étude des nouvelles causes de l'embolie (embolie graisseuse par exemple), ou bien le mécanisme des accidents dus aux embolies capillaires (embolie gazeuse) qui attirent surtout l'attention des observateurs.

Mais, avec les études microbiologiques, les processus de la thrombose et de l'embolie étaient destinés à passer par un véritable renouveau. Leur importance dans les phénomènes de l'infection, importance exagérée tout d'abord avec les idées de Toussaint, n'en reste pas moins considérable, bien que nous sachions aujourd'hui le rôle des toxines et l'action que le parasite exerce à distance, quoique nous connaissions aussi les multiples moyens d'attaque dont dispose le microbe contre l'organisme qu'il a envahi. Dire les noms de tous ceux auxquels nous sommes redevables de quelque connaissance nouvelle dans cette question de l'influence des infiniment petits dans les processus de la thrombose et de l'embolie, serait se condamner à l'élaboration d'une liste presque interminable. Il serait injuste, croyons-nous cependant, de ne pas rappeler ici l'action qu'ont exercée notre maître et nombre de ses élèves, maîtres déjà eux aussi, sur cette application des méthodes et des doctrines pastoriennes à l'étude des maladies, à l'interprétation de ce qui constitue notre patrimoine séculaire, ce monument de l'observation clinique et anatomique que nous ont légué nos prédécesseurs.

Telle se présente, indiquée dans ses grands traits, l'évolution historique des idées médicales au sujet des processus que nous allons étudier.

[A. MAYOR.]

I

DE LA THROMBOSE

L'étude de la coagulation du sang et de ses causes intimes est de date ancienne. La pratique de la saignée était faite pour lui donner un certain intérêt; et c'est plutôt à fournir une théorie chimique du phénomène que se sont appliqués les premiers observateurs, tandis que, dans la suite, les travaux entrepris sur ce sujet auront pour principal objectif d'expliquer la coagulation dans les vaisseaux et pendant la vie, la *thrombose*, en un mot.

Rompant avec l'idée ancienne qui voyait, dans la fibrine, une substance maintenue à l'état de dissolution par les conditions normales de la circulation et précipitée par le refroidissement, Denis (de Commercy) avait supposé que la coagulation dépendait d'une sorte de dédoublement de l'un des corps constituants du sang. Par ce dédoublement prenaient naissance deux éléments distincts : la fibrine dissoute et la fibrine concrète. Ultérieurement, A. Schmidt (de Dorpat) a donné du phénomène une explication différente : « Le sang, disait-il, contient à l'état de solution deux matières : l'une *fibrinogène*, l'autre *fibrinoplastique* (la paraglobuline, globuline du sérum), et de la réaction de la seconde sur la première naît la fibrine ».

Ce premier travail de Schmidt (1861-1862) n'a été que le commencement d'une série de recherches qu'il a entreprises avec l'aide de ses élèves, et qui ont contribué, pour la plus large part, à établir dans quelles conditions se fait la coagulation du sang. Ainsi il n'a pas tardé à reconnaître que son interprétation première n'était pas exacte en tous points : le phénomène est plus complexe qu'il ne l'avait cru tout d'abord; il exigerait pour se produire l'intervention d'un facteur nouveau, une sorte de ferment, la *thrombine*, qui, agissant sur le fibrinogène, en présence de la substance fibrinoplastique, amènerait la précipitation de la fibrine. Ce ferment serait fourni par la destruction des globules blancs lesquels, en effet, disparaissent en grand nombre au cours de la coagulation (1882).

Cette idée d'un ferment, cause déterminante de la coagulation, avait déjà été émise, longtemps auparavant, par Buchanan (1832-1848) : il appuyait sa conception sur le fait que le liquide d'une hydrocèle, resté parfaitement fluide, se coagule si l'on y laisse tomber quelques parcelles d'un caillot de fibrine lavé. Mais le travail de Buchanan avait passé inaperçu, et le ferment de la fibrine n'a marqué sa place en physiologie qu'à dater des travaux de l'école de Dorpat.

L'étude attentive de la coagulation ne tarda pas à démontrer à Ham-

marsten que la fibrine précipitait simplement par l'action du ferment sur le fibrinogène. Et même la matière fibrinoplastique qui semblait, au moins, avoir conservé, dans le processus, ce rôle d'augmenter la quantité de fibrine formée, en a été dépossédée récemment par Wright([1]). Le poids de fibrine précipité ne varierait nullement, que la solution de fibrinogène contienne ou non de la paraglobuline. Enfin, ajoutons que Wooldridge croit avoir reconnu dans le sang l'existence de deux fibrinogènes distincts, tandis que, dans ses derniers travaux, Schmidt admet que la paraglobuline se transforme en fibrinogène sous l'influence du fibrinferment qui, continuant son action, précipiterait alors la fibrine elle-même.

Ce ferment de la fibrine, l'école de Dorpat, disions-nous, admet qu'il tire son origine des leucocytes, et, pour les auteurs qui adoptent ce point de vue, l'activité de ces éléments, quant au phénomène de la coagulation, peut se résumer de la façon suivante : « Les leucocytes sécrètent normalement un ferment qui se répand hors de la cellule et empêche la coagulation; ils fabriquent, en même temps, un ferment qui reste dans la cellule et qui, mis en liberté par la mort ou le mauvais état de celle-ci, provoque la coagulation([2]) ». La nature de ce dernier ferment ne paraît pas encore déterminée d'une façon indiscutable, si l'on en juge par les divergences d'opinion qui, récemment, se sont fait jour à ce sujet. D'après Schmidt et ses élèves, il ne semblerait pas être fourni tel quel par les leucocytes; la substance dont il dérive en serait expulsée sous forme de prothrombine, et trouverait dans le plasma les éléments nécessaires pour se compléter, pour passer à l'état de thrombine.

Selon Freund, l'élément fourni par les globules ne serait autre que leurs phosphates. Rencontrant les sels de chaux du plasma, ils formeraient avec eux du phosphate de chaux qui provoquerait la coagulation. En effet comme Green (1888), puis Ringer et Sainsbury (1890) l'avaient avancé, comme Arthus et Pagès ([3]) l'ont démontré, les sels de chaux, cela est indéniable, jouent un rôle considérable dans le phénomène de l'apparition de la fibrine. Le sang que l'on prive de ces sels reste incoagulable; les lui rend-on, la fibrine s'y précipite aussitôt : d'où Arthus et Pagès ont cru pouvoir conclure que cette dernière est un composé calcique insoluble d'une substance qui, sous l'influence du ferment, prend naissance par dédoublement du fibrinogène.

D'autre part, Pekelharing ([4]) admet que l'élément sorti des globules est une nucléo-albumine, un de ces corps que l'on retrouve dans nombre de nos tissus. On s'explique dès lors ces expériences anciennes, où la précipitation de la fibrine était produite par l'introduction, dans certains

([1]) A. Wright, Remarks on methods of increasing and diminishing the coagulability of the blood. *British med. Journal*, 1894, II, p. 57.
([2]) Ch. Bouchard, Congrès de Bordeaux 1895.
([3]) M. Arthus, Thèse de doct. ès sciences nat. Paris, 1890. — Arthus et Calixte Pagès, Communication à l'Académie des sciences, 26 janvier 1891.
([4]) Pekelharing, Ueber die Gerinnung des Blutes. *Deutsche med. Woch.*, 1892, p. 1153, et *Centralblatt f. Physiol.*, 1895, vol. IX, p. 102.

liquides organiques coagulables, de fragments de ces tissus. Cette nucléo-albumine met en liberté dans le sang sa nucléine, qui, véritable zymogène, a besoin, pour devenir ferment de la fibrine, de se combiner aux sels de chaux du plasma. Le sang en circulation contient indubitablement cette nucléo-albumine; il contient même de petites quantités de ferment mis en liberté par la destruction constante de quelques leucocytes, ou par les modifications qui surviennent dans la vitalité de ces éléments. Mais l'organisme possède plus d'un moyen de défense pour ne point avoir à souffrir de ces faibles doses de ferment. En particulier, les nucléo-albumines étant peu stables, il arrive fréquemment que celle que produisent les leucocytes se détruit dans la circulation avant d'avoir pu se combiner aux sels de chaux, et d'avoir, par conséquent, donné naissance au ferment de la fibrine. Elle se transforme alors en une albumose, c'est-à-dire en une matière qui, loin de favoriser la coagulation, l'empêche. L'incoagulabilité du sang, qui se rencontre parfois, serait donc explicable, suivant Pekelharing, tantôt par la diminution des sels de chaux du plasma, tantôt par la transformation de la nucléo-albumine, ou par l'intervention de certains corps ou de certains phénomènes qui l'empêchent de s'échapper des globules. Il interprète ainsi l'action de l'extrait de sangsues, celle de quelques toxiques, etc.

Hammarsten [1], Lilienfeld, ont objecté à cette théorie que, à l'état réellement pur, le ferment qui détermine la coagulation ne contient point de chaux. Aussi est-ce d'une façon un peu plus complexe que, suivant Lilienfeld [2], agiraient les sels de chaux. Les noyaux des leucocytes, dit-il, comme les noyaux des cellules en général, contiennent un corps, la nucléo-histone, combinaison de deux substances, l'*histone*, voisine des propeptones, qui empêche la coagulation, soit in vivo soit in vitro, et la *leuconucléine*, qui la favorise. La souffrance des leucocytes amène cette nucléohistone à diffuser par karyoschise dans le plasma. Elle s'y dédouble sous l'influence des sels de calcium ; la leuconucléine agit alors sur le fibrinogène pour en séparer un corps nouveau, la thrombosine, qui, rencontrant les sels de chaux du plasma, se combine avec eux pour donner naissance à la fibrine.

Comme on le voit, dans la théorie de Lilienfeld, les sels de chaux agissent à deux périodes différentes de ce processus complexe qui est la coagulation. Ajoutons qu'ils ne sont pas les seuls éléments minéraux capables de l'influencer. Au cours de recherches sur l'incoagulabilité du sang produit par les injections intraveineuses de peptones, Dastre et Floresco [3] ont affirmé, en effet, qu'une circonstance encore vient agir sur la manifestation de ce phénomène : c'est un certain équilibre salin du sang qui se traduit grossièrement par son alcalescence. Suivant le sens dans

(1) Olof Hammarsten, *Lehrbuch der physiologischen Chemie*. Wiesbaden, 1899. — Schmidt, Hammarsten prétendent même avoir observé la coagulation dans des milieux privés de sels de chaux.

(2) Lilienfeld, Ueber Blutgerinnung. *Arch. f. Phys.*, 1892, p. 548, et *Zeitschrift f. phys. Chemie*, 1895, t. XX, p. 89.

(3) Dastre et Floresco, Étude sur le ferment coagulateur du sang. *Arch. de physiol. norm. et path.*, 1897, p. 216.

lequel on trouble cet équilibre on peut tantôt retarder ou empêcher la coagulation, tantôt, au contraire, la favoriser ou la déterminer.

En somme, au point de vue chimique, ce qui semble acquis peut se résumer de la façon suivante :

1. *Le sang, à l'état vivant et normal, ne contient point la fibrine telle que nous la voyons se précipiter dans la palette de la saignée. Ce corps est le résultat de la transformation de l'une des matières constituantes du sang, le fibrinogène, sous l'action d'une sorte de ferment dont l'origine doit être cherchée dans la combinaison d'éléments fournis par les globules, avec des éléments faisant partie du plasma.*

Néanmoins, peut-être y aurait-il à se demander, comme l'a fait Gorup-Besanez, si le mot *fermentation* définit exactement le phénomène. La précipitation de la fibrine est-elle bien le résultat d'un travail chimique semblable à celui auquel donnent lieu les ferments? le terme cristallisation, employé par Ranvier et par Rindfleisch, ne conviendrait-il pas mieux dans l'espèce? Fick [1] a fait observer en effet que, pour le lait comme pour le sang, dans certaines conditions, la coagulation se produit avec une brusquerie telle que chaque molécule de caséine n'a pu entrer en contact avec une molécule de ferment.

Rappelons encore qu'il n'y a pas accord absolu sur l'origine leucocytaire du ferment de la fibrine et que, pour certains auteurs, Renaut [2] entre autres, la coagulation n'est autre que la manifestation de la mort du plasma sanguin sans qu'il y ait lieu d'y faire intervenir en aucune façon les éléments globulaires. Cette manière de voir est identique à celle de Wooldridge dont la théorie de la coagulation manque un peu de clarté, il est vrai, et se heurte du reste à diverses objections. — Du reste nous verrons par la suite que, chez l'animal vivant, c'est-à-dire en cas de thrombose, la part des globules dans l'acte de la coagulation est considérable, très réelle en tous cas.

Ce que nous avons exposé jusqu'à présent, ce sont des phénomènes de chimie simple et pure. Or, ce qu'il nous importe, au plus haut point, de connaître exactement, ce sont les détails de la coagulation *dans le vaisseau*, les circonstances qui la favorisent ou la déterminent. Qu'est-ce, en un mot, qu'un coagulum au point de vue anatomique? Comment se constitue-t-il? De quelle façon les éléments du sang prennent-ils part à cette constitution? — Le microscope va nous répondre.

Sur la lame porte-objet, la coagulation a été étudiée attentivement par Ranvier [3], par Renaut [4], par Hayem [5], etc., etc. Dans la goutte de

(1) Fick, rapporté par Grützner, Einige neuere Arbeiten betreffend die Gerinnung des Blutes. *Deutsche med. Woch.*, 1892, p. 14.

(2) J. Renaut, De la phlegmatia alba dolens. *Rev. mens. de méd. et chir.*, 1880. — *Traité d'histol. prat.*, 1889.

(3) Ranvier, *Traité technique d'histologie.*

(4) Renaut, Travaux cités.

(5) G. Hayem, *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôpit.* 1881, p. 35. — *Acad. des sc.*, 5 mars 1883. — Du sang et de ses altérations anatomiques. Paris, 1888.

sang que l'on étale, on voit se former un réseau fibrineux plus ou moins délicat, dont les fibrilles constitutives paraissent partir, en rayonnant, d'un certain nombre de points nodaux, pour se ramifier en s'amincissant, et pour s'anastomoser et se confondre avec leurs congénères des systèmes voisins. Au sein de ce reticulum se trouvent enserrés les éléments globulaires du sang; et au voisinage des points nodaux, surtout, s'accumulent des globules rouges tassés, déformés, figurant, par leur réunion, de véritables rosettes disséminées dans le caillot.

Que sont ces points nodaux? Leucocytes tout d'abord, ils sont devenus amas de granulations fibrineuses (Renaut), puis hématoblastes (Hayem). De ses observations, M. le professeur Hayem a cru pouvoir conclure à l'importance de ces hématoblastes dans le phénomène de la coagulation, phénomène qu'il a défini en l'attribuant à leur mort ou à leur souffrance. La nature réelle de ces petites masses, leur rôle dans l'évolution du sang, ont été vivement discutés par d'autres observateurs. Renaut, Ranvier en font de simples blocs de fibrine; Weigert, Löwit, des leucocytes altérés, et c'est là l'opinion vers laquelle semble incliner Malassez ([1]); Wlassow ([2]), Arnold ([3]) y voient le résultat de la désorganisation des globules rouges. Même si l'on adoptait les vues de M. Hayem, il ne semble pas que, parce que ces petits éléments constituent les nœuds du réseau fibrineux, on doive en déduire forcément que c'est leur souffrance qui détermine la transformation du fibrinogène et l'apparition de ce réseau. Qu'ils prennent une part active à la précipitation de la fibrine, c'est ce que démontrent certainement les recherches de Hayem, et c'est aussi ce qui pourrait se déduire de cette affirmation de Castellino que le zymogène du fibrinferment s'y trouve contenu avec une activité supérieure à celle qu'il possède dans le globule blanc ([4]). Mais puisqu'ils n'existent point dans certains liquides (la lymphe, par ex.), où cette précipitation s'effectue cependant, ce n'est point en eux exclusivement qu'il faut chercher, semble-t-il, la cause intime du phénomène de la coagulation.

D'un autre côté, le fait que la souffrance des leucocytes, ou plutôt leur altération, marche de concert avec la naissance du réseau fibrineux, a été établi nettement par Löwit ([5]), dans ses études sur la coagulation du sang de l'écrevisse. Le sang de ce crustacé renferme seulement des globules blancs; c'est dire, puisqu'il se coagule, que la présence du globule rouge n'est point nécessaire au phénomène. Or, pendant que celui-ci se produit, on voit le protoplasma granuleux des leucocytes devenir de plus en plus homogène. Quelque chose sort du leucocyte, lequel ne meurt pas pour cela, puisqu'il conserve ses mouvements amœboïdes. Concur-

([1]) Malassez, Comptes rendus de la Société de biologie, 13 juin 1896.

([2]) Wlassow, Untersuchungen über die histologischen Vorgänge bei der Gerinnung u. Thrombose. *Ziegler's Beitr.*, Bd. XV, p. 543.

([3]) J. Arnold, Zur Morphologie der extravascularen Gerinnung. *Arch. f. path. Anat. u. Phys.* Bd. CL, Heft 3, p. 444 (1897).

([4]) Castellino, *Arch. italiennes de biologie*, XXIV, p. 40.

([5]) Löwit, Ueber Blutgerinnung und Thrombose. *Prager medic. Woch.*, 1889, p. 115.

remment avec cette excrétion (plasmoschise de Löwit), et en corrélation exacte avec elle, marche la coagulation.

Nous voici donc en face d'une opinion qui offre quelque analogie avec celle de Lilienfeld. Elle en diffère en ce que Lilienfeld nie absolument que ce soit dans le corps de la cellule qu'il faille rechercher l'origine du ferment, il le fait, nous l'avons vu, s'échapper du noyau (karioschise). Encore est-il que ces phénomènes d'*excrétion pure*, plasmoschise aussi bien que karioschise, sont révoqués en doute par nombre d'anatomistes ([1]) pour lesquels la *destruction* du leucocyte demeure la cause essentielle de la mise en liberté du ferment. En s'opposant à cette destruction on réaliserait l'incoagulabilité du sang ; et c'est ainsi qu'agissent non seulement certaines matières salines, mais encore, nous dit Wright, l'extrait de tête de sangsues dont on connaît l'action anticoagulatrice.

En résumé, voici établi un deuxième point, celui-ci par l'examen microscopique.

II. *La coagulation, transformation du fibrinogène par un ferment, se fait sous forme d'un réseau fibrineux à points nodaux enserrant les éléments figurés du sang; et cette coagulation marche parallèlement avec une certaine altération de ces éléments, des globules blancs plus spécialement.*

Mais lorsqu'on étudie cette formation du coagulum dans le vaisseau lui-même et sur l'animal vivant, qu'observe-t-on?

Ici le rôle que semblent jouer les éléments figurés du sang comme centres d'appel est tout aussi net que tout à l'heure. Si, avec Zahn ([2]), on examine ce qui se passe au niveau d'une plaie veineuse, on voit les globules blancs (suivant Hayem ce sont les hématoblastes) s'accoler aux lèvres de celle-ci, adhérer les uns aux autres et s'accumuler pour former un véritable thrombus blanc. Sur cet amas fondamental, la fibrine viendra se déposer pour constituer un caillot plus complet, suivant un processus que nous aurons à étudier.

Sans qu'il y ait plaie, on peut assister à un phénomène assez semblable lorsque, ainsi que l'a fait Zahn, on altère la paroi du vaisseau par une cautérisation, par un choc, ou lorsque, comme Eberth et Schimmelbusch, on se borne à ralentir localement la circulation. Dans le vaisseau où l'on diminue ainsi la rapidité du cours du sang, on voit, tandis que la zone axiale, où se trouvent les globules rouges, semble inaltérée, on voit, dis-je, la zone périphérique se remplir d'un nombre plus considérable de leucocytes. Accentue-t-on encore le ralentissement, ce sont les globules rouges qui pénètrent dans cette couche périphérique, et les plaquettes de Bizzozero, les hématoblastes de Hayem, qui s'y accumulent, puis se confondent en une seule masse. Ainsi se trouve formé, par la coalescence de

([1]) ZENKER, Ueber intravasculare Fibringerinnung bei Thrombose. *Ziegler's Beiträge z. pathol. Anatomie*, XVII, p. 448.

([2]) W. ZAHN, Untersuchungen über Thrombose. Bildung der Thrombose. *Virchow's Archiv*, Bd. LXII, 1875, p. 81.

ces éléments spéciaux, le *caillot hématoblastique* de Hayem, le *caillot par conglutination* d'Eberth et Schimmelbusch [1], qui devient lui-même centre d'appel pour les dépôts de fibrine. Graduellement, la coagulation augmente de volume, et la saillie qu'elle forme dans le vaisseau peut amener un rétrécissement tel que, au contact de ce *caillot de battage* dont la substance contient en quantité les éléments producteurs du ferment de la fibrine, le sang se prend en masse. C'est là le *caillot par stase* où, en général, la fibrine englobe, dans ses mailles, les éléments du sang dans leurs proportions normales et dans leur situation relative habituelle, mais où, parfois aussi, on rencontre des strates fibrineuses ou des amas de leucocytes alternant avec des couches riches en globules rouges.

En résumé, que l'on étudie la coagulation au point de vue chimique, qu'on l'observe se produisant sur la lame porte-objet, qu'on la suive, au microscope encore, mais sur le vif, elle paraît déterminée *par l'altération de certains des éléments figurés du sang, les leucocytes (ou les hématoblastes, pour certains auteurs) qui, par l'influence chimique des substances qu'ils laissent échapper, et aussi en formant les nœuds du réseau fibrineux, deviennent le point de départ de cette sorte de cristallisation qui constitue le caillot.* Comme le dit le professeur Hayem, la coagulation est, en quelque sorte, un acte agonique qui dénote et accompagne la souffrance et la mort de certains éléments du tissu sanguin.

Mais cette modification spéciale de l'élément figuré qui favorise la coagulation, quelles sont les conditions qui, en pathologie, la réalisent? L'expérience nous en a déjà fait connaître une : l'altération de la paroi vasculaire, sa *lésion*. Et cette lésion paraît bien être la chose principale, car même la mort de l'individu et l'arrêt complet de la circulation ne semblent point suffire à produire la coagulation. Brücke, nous le savons, avait déjà (1859) montré que, lorsqu'on lie les gros vaisseaux qui partent du cœur d'une tortue, le sang qui reste contenu dans les cavités de l'organe demeure fluide. Et cependant il est coagulable ; il suffit de le laisser s'écouler dans un vase, après avoir ouvert le ventricule, pour le voir se prendre en un caillot. Hewson (1777), Scudamore (1824), Lister (1858) avaient constaté que le sang du cheval reste liquide des journées entières, quand on le conserve à l'intérieur d'une veine prise chez l'animal vivant. Glénard aussi (1875) a démontré qu'une portion de vaisseau recueilli entre deux ligatures soigneusement faites, peut conserver, dans son intérieur, du sang parfaitement fluide, que ce sang peut même s'y dessécher sans s'être coagulé à proprement parler. Cette expérience a été répétée avec succès par Baumgarten [2], puis par Senftleben [3].

(1) EBERTH et SCHIMMELBUSCH, Exp. Untersuchungen über Thrombose. *Virchow's Arch.*, CIII et CV, et *Fortschritte der Medicine*, vol. III et IV. — LITTEN. Ueber die pathologische Bedeutung der arteriellen Blutplätchen (weissen)-thrombosen. *Berl. klin. Woch.*, 1889, p. 15. — KRONIG, Zur Kenntniss der hyalinen Thrombosen. *Ibid.*, 1889, p. 806.

(2) BAUMGARTEN, Ueber die sogenannte Organisation des Thrombus. Leipzig, 1877.

(3) SENFTLEBEN, *Virchow's Arch.*, t. LXXVII, p. 421.

C'est donc que la paroi vasculaire, à condition que son endothélium soit intact, est douée de la propriété spéciale d'empêcher la coagulation. Nous avons vu déjà qu'il suffit d'altérer cette paroi, si légèrement soit-il, pour que le caillot se forme. Passant par une collatérale, vient-on à blesser l'endartère, ou bien échauffe-t-on directement, cautérise-t-on, la paroi artérielle, il se produit, au point lésé, une coagulation. En un mot, tant que l'endothélium est conservé, tant que la paroi est lisse, le sang normal est préservé de la coagulation.

Cette action spéciale de la paroi artérielle, on a voulu l'expliquer en faisant sécréter par celle-ci une matière empêchant la coagulation. Pour Bonne, cette matière serait l'acide carbonique [1], pour d'autres des corps beaucoup plus complexes. Il s'agirait, on le voit, d'une véritable sécrétion interne de la paroi vasculaire. Mais ce sont là des hypothèses pures qu'aucun fait jusqu'à présent n'est venu démontrer.

Par contre, dans le courant de ces dernières années, des travaux [2] ont vu le jour, tendant à démontrer que l'activité même de certains de nos parenchymes peut modifier en plus ou en moins la coagulabilité du sang. Les expériences de Pawlow, de Bohr, de Frédericq [3] nous montrent le sang que l'on force à circuler exclusivement entre les poumons et le cœur, devenant de moins en moins coagulable, comme si le poumon le modifiait dans un sens qui s'oppose à la précipitation de la fibrine. Cette fonction, le poumon la partagerait avec le rein, tandis que l'intestin jouirait de propriétés inverses. Chez le chien, par exemple, l'injection de nucléo-histone impure (fibrinogène des tissus) produit une thrombose localisée au domaine de la veine porte ; le sang qui y circule est donc plus apte à coaguler. Mais cette qualité qu'il a acquise en traversant les viscères d'où la veine porte tire ses origines, il tend à la perdre par son passage à travers le foie. Dès longtemps on savait que le sang des veines sushépatiques était moins coagulable que celui des autres veines. Et nous connaissons un procédé qui, chez les carnassiers au moins, et chez les oiseaux, peut exagérer ce phénomène au point de rendre la masse du sang entièrement incoagulable : je veux parler de l'injection intravasculaire de propeptones. Cette incoagulabilité paraît liée à une modification dans l'activité du foie : ce viscère en serait au moins le principal agent, même pour les auteurs qui, comme Contejean [4], admettent que

(1) D'autre part, en dehors de toute idée de sécrétion vasculaire, et en faisant abstraction du fait que le sang asphyxique se coagule moins facilement, l'acide carbonique a souvent été considéré comme produisant ou favorisant la coagulation. Rappelons à ce sujet les recherches et la théorie de Mathieu et Urbain.

(2) Voy. dans les *Archives de physiol.*, les *Comptes rendus de la Société de biologie*, et de l'*Académie des sciences*, années 1896, 1897, 1898, les travaux et communications de Arthus, Athanasiu et Carvallo, Contejean, Dastre, Dastre et Floresco, Floresco, Delezenne, Gley, Gley et Lebas, Gley et Pachon.

(3) Frédericq, art. Coagulation du sang. In *Dict. de physiol.*, publié sous la direction du professeur Richet, p. 848.

(4) Contejean, Recherches sur l'action physiologique des injections de peptones. Thèse de Paris, 1897.

toute cellule, à un degré variable, peut entrer en jeu pour la produire. La glande hépatique transforme-t-elle l'albumose en une substance qui empêche la coagulation? Sécrète-t-elle, sous influence de l'injection, une substance empêchante? ou bien enfin cette injection, qui détruit des leucocytes en quantité, incite-t-elle la cellule du foie à supprimer la leuconucléine pour laisser circuler seulement l'histone anticoagulatrice? Il est difficile de se prononcer entre ces principales des théories qui ont été émises successivement pour expliquer les résultats de cette expérience, devenue classique, et qu'on peut varier de diverses façons puisqu'on la réalise non seulement à l'aide des propeptones, mais encore avec bien d'autres poisons, parmi lesquels nous devons citer tout particulièrement ici la toxine diphtérique (Gley).

Ce n'est point tant par son mécanisme, au surplus, que ce phénomène nous intéresse en cet instant, mais parce qu'il ne semble être que l'exagération d'une circonstance physiologique à laquelle serait due, partiellement, le maintien de la fluidité du sang.

Je dis *partiellement*; car, d'autre part, il a été établi que les vases absolument lisses, comparables par conséquent à des vaisseaux revêtus de leur endothélium intact, avaient ce pouvoir de conserver le sang à l'état fluide. Freund(1), Haycraft et Carlier(2) ont réalisé cette expérience en laissant s'écouler le liquide sanguin à travers une canule huilée, pour le recevoir dans des récipients soigneusement enduits de vaseline, puis en le recouvrant d'une couche d'huile. Ce sang, ainsi conservé fluide, vient-on à le toucher avec une baguette de verre non huilée, on en détermine la coagulation immédiate. La possibilité pour les éléments du sang d'adhérer aux corps avec lesquels ils se trouvent en contact, semble, en effet, être une cause de coagulation. Zahn avait déjà démontré que, sur un bâtonnet de verre abandonné dans le sang en circulation, les caillots se déposaient exclusivement sur les régions que l'on avait rendues quelque peu rugueuses en les rayant. Cette possibilité d'adhérer paraît donc déterminer, chez les leucocytes, l'état de souffrance qui met en liberté la substance destinée à donner naissance au ferment.

L'inégalité de surface qui permet cette adhérence peut être extrêmement légère, ainsi que le prouve l'expérience de Zahn. Dans le vaisseau les choses se passent de même. Si l'état lisse, comme lorsqu'il s'agit d'un vase inerte, maintient le sang liquide, la moindre lésion, comme tout à l'heure la moindre inégalité du verre, provoque le dépôt d'un caillot : la tuméfaction de l'épithélium sera même une raison suffisante de la formation d'un thrombus. La lésion vasculaire, le fait que le sang n'est plus en contact avec une membrane interne dans son état d'intégrité, amènera l'adhérence des hématoblastes, puis celle des globules blancs, leur souffrance et la production de la matière destinée à transformer le fibrinogène.

(1) Freund, *Wiener med. Jahrbücher*, 1886.
(2) Carlier et Haycraft, *British med. Journal*, 1888.

L'étude que nous venons de faire de la coagulation, *in vitro* et dans les vaisseaux vivants, nous amène donc aux conclusions suivantes qui sembleraient pouvoir indiquer le squelette d'une classification des thromboses.

1° La coagulation est le résultat de l'action d'un ferment sur une des matières contenues dans le sang. La présence de certains corps dans le sang (sels de chaux, etc.) favorise cette action, tandis que d'autres (substances organiques, sels neutres, etc.) l'entravent. La formation du ferment de la fibrine, la présence, l'abondance dans le sang des corps favorisant la coagulation, étant choses que peuvent faire varier les circonstances extérieures autant que certaines modifications du milieu intérieur, on conçoit que, chez l'animal vivant, la coagulation puisse se produire malgré les conditions physiologiques qui habituellement l'entravent. Elle résulte alors de modifications dans la constitution du sang. La thrombose ainsi produite pourrait donc être dénommée *thrombose d'origine hématique*.

2° Parmi les conditions qui permettent à l'organisme de lutter contre la tendance du sang à se coaguler, l'intégrité de la paroi vasculaire occupe le premier rang, ainsi que le démontre l'expérimentation, ainsi que le démontre aussi, comme nous allons le voir, l'observation anatomique. Des accidents qui portent atteinte à cette intégrité, résulterait donc une deuxième variété de thromboses : *les thromboses par altération vasculaire*.

3° Le ralentissement de la circulation est une circonstance favorisante de la coagulation, bien qu'on n'en connaisse pas exactement le mode d'action. L'expérience d'Eberth et Schimmelbusch démontre l'influence réelle de ce ralentissement; et l'on serait très naturellement tenté d'établir une troisième classe de thromboses comprenant tous les cas où l'on peut supposer une diminution de la rapidité du courant sanguin : ce seraient les *thromboses par stagnation*.

Mais, dans la réalité, les choses ne se passent point toujours d'une façon aussi simple et qui permette cette division nettement tranchée. Certes, il est des cas où une altération directe du sang paraît bien être la cause exclusive de la thrombose : dans les brûlures, par exemple, ou les gelures, suivant Pekelharing, le traumatisme agit en mettant en liberté une quantité considérable de nucléo-albumine nécessaire à la formation du ferment; la clinique réalise alors les expériences de Köhler, de Naunyn, d'Edelberg. Le premier de ces auteurs avait injecté dans le sang des matières contenant le ferment en grande quantité, tandis que Naunyn s'était servi de corps pouvant le produire, et qu'Edelberg utilisait le ferment lui-même en solution. Tous trois, ils avaient obtenu des coagulations très rapides et nombreuses, sans qu'il y ait trace d'altération vasculaire. Les injections d'extraits d'organe, qui contiennent la nucléo-histone de Lilienfeld, celles de cette substance elle-même à l'état pur, amènent le même résultat. Mais, au fond, ces conditions qui déterminent la thrombose d'origine hématique ne se trouvent que rarement réalisées en pathologie.

[A. MAYOR.]

D'un autre côté, il est certaines thromboses qui appartiennent bien nettement au groupe où la cause efficiente est une altération de la paroi vasculaire; cette altération est souvent assez grossière pour que le doute ne soit pas permis : il suffit de citer, par exemple, les lésions traumatiques des vaisseaux, les artérites, les phlébites aiguës ou chroniques.

Mais il est toute une classe de thromboses, et non la moins intéressante ni la moins nombreuse, où il est impossible d'invoquer une action univoque : ce sont les thromboses qui compliquent les maladies locales et générales ayant leur siège en dehors des vaisseaux. Il me suffira, pour me faire comprendre, d'étudier en quelques mots les trois types suivants : *phlegmatia des femmes en couches, thrombose marastique, thrombose par compression.*

Pour expliquer la première, on avait invoqué d'abord certaines particularités locales qui contribuent à ralentir le courant sanguin, les modifications chimiques du sang dues à l'état puerpéral, puis la propagation d'une coagulation partie de la plaie utérine. Or les recherches de Widal[1] sont venues démontrer que les cocci de la suppuration et l'altération inflammatoire de la paroi veineuse jouent un rôle prépondérant dans la production de ces coagulations.

Pour les thromboses marastiques, les observations de Vaquez[2] ont établi une pathogénie analogue. Du reste, tout en admettant une altération du sang peu connue, mal définie chimiquement parlant, altération que l'étude, toute actuelle, des toxines microbiennes force à concevoir, il n'en est pas moins vrai, comme le dit excellemment Charrin[3], que, en pareil cas, « les adultérations du sang contaminé soit par les sécrétions microbiennes, soit par les déchets de la vie cellulaire devenue anormale, irritent les parois (des vaisseaux) ». Cette irritation que Vaquez, en 1896[4], considérait déjà, d'après les travaux de Thérèse, de Pernice, comme pouvant être rapportée aux toxines aussi bien qu'aux agents infectieux eux-mêmes, les expériences de Lépine et Lyonnet[5], où l'on voit la phlébite oblitérante succéder à l'injection intraveineuse de toxines typhiques, en démontrent l'existence aussi bien que la pathogénie.

L'altération du vaisseau joue donc encore ici le rôle principal : elle domine dans ces deux cas non seulement l'influence des modifications du liquide sanguin, mais encore celui du ralentissement de la circulation qu'on avait invoqué aussi, et d'une façon trop exclusive, pour justifier les thromboses cachectiques. Nous disons : *d'une façon trop exclusive* :

(1) F. Widal, Étude sur l'infection puerpérale, la phlegmatia alba dolens et l'érysipèle. Thèse de Paris, 1889.

(2) H. Vaquez, De la thrombose cachectique. Thèse de Paris, 1890.

(3) Charrin, Maladies infectieuses. *Traité de médecine Charcot, Bouchard et Brissaud*, t. I, p 110. — Voy. aussi : Vennemann, *Thromboses des vaisseaux de l'œil*. Acad. de méd. de Belgique. *Semaine méd.*, 1898, p. 145.

(4) H. Vaquez, *Les coagulations intravasculaires*. Rapport au troisième Congrès français de médecine interne. Nancy, 1896.

(5) Lépine et Lyonnet, Soc. de méd. de Lyon, 26 juillet 1897.

car cet alanguissement de la circulation, qu'il soit d'origine locale ou bien qu'il soit dû à l'affaiblissement du cœur, il ne nous faudrait pas en nier aujourd'hui l'action adjuvante. Les expériences de Vaquez, puis celles de Jakowski (1) la mettent bien en lumière. Pour ce dernier, par exemple, les injections intraveineuses des cultures, et surtout des toxines, du coli-bacille lui ont donné des coagulations lorsqu'il provoquait artificiellement et temporairement la stase dans certains départements vasculaires.

N'y a-t-il même aucun cas où le ralentissement agisse seul? N'y a-t-il pas des thromboses par compression, indépendantes de l'altération vasculaire? C'est une question qu'il semble bien difficile de résoudre par l'affirmative. On voit parfois des vaisseaux déviés, aplatis, et cependant perméables en amont et en aval de l'obstacle. D'autres fois, dans les mêmes circonstances apparentes, le vaisseau sera oblitéré par un thrombus. N'est-ce pas justement que, dans le premier cas, par le fait de conditions inconnues, l'endothélium est resté intact, tandis que, dans le deuxième, la cause de compression (tumeur, ganglions malades) a troublé suffisamment la circulation et la nutrition de la paroi vasculaire pour y amener le gonflement et la desquamation des cellules épithéliales? Ici encore l'agent de compression, cause apparente de la thrombose, agit non seulement par le ralentissement qu'il impose au cours du sang, mais encore en déterminant quelque altération vasculaire. Les altérations sanguines, en même temps que les troubles circulatoires qui atteignent la paroi du vaisseau au cours de l'asystolie, nous empêchent également de regarder comme provenant exclusivement de la stase, la thrombose de l'artère pulmonaire qu'on rencontre parfois à la période terminale des affections cardiaques. Comme tout à l'heure lorsqu'il s'agissait de la thrombose marastique, nous nous trouvons vis-à-vis d'une pathogénie complexe, et c'est cette complexité des causes immédiates de la plupart des thromboses qui ne permet plus d'appliquer à celles-ci cette classification si simple et si séduisante au premier abord, en *thrombose hématique*, *thrombose vasculaire*, et *thrombose par stagnation*.

Nous en sommes donc réduits à les classer d'une façon toute artificielle, et qui n'aura rien d'élégant. La seule utilité des divisions que nous adopterons sera de nous permettre d'énumérer, avec quelque méthode, les causes du phénomène; puis d'exposer plus complètement que nous ne l'avons fait dans cette brève introduction, la pathogénie des divers ordres de coagulations intravasculaires qui se produisent chez l'homme vivant.

(1) JAKOWSKI, *Centralblatt für Bacteriol.*, 1899, vol. XVV, p. 10.

CHAPITRE PREMIER

CAUSES DES THROMBOSES

A. — Dans un premier groupe, nous placerons les cas où il semble bien que l'on ait affaire à une altération directe du sang. A cette catégorie appartiennent les thromboses produites par les *brûlures*, les *gelures*, l'*absorption de certaines substances connues pour altérer ou détruire les globules sanguins* (chlorate de potasse, arsenic, phosphore, acide pyrogallique, etc.); enfin certaines des coagulations produites par la *transfusion*, ou bien par l'*injection dans les vaisseaux*, et dans un but thérapeutique, de *solutions coagulantes*.

Pour ce qui est de la chaleur et du froid, leur action, suivant M. Hayem, produirait en quelque sorte une précipitation des éléments du sang (caillot par précipitation), tandis que Welti, Pekelharing, Silbermann [1] leur attribuent le pouvoir de détruire en masse les globules sanguins, et de mettre en liberté, par conséquent, une quantité de ferment suffisante pour vaincre les procédés de résistance que l'organisme vivant oppose habituellement à la coagulation. Les températures excessives réalisent donc, de même que l'absorption de certains poisons [2], l'expérience de Naunyn, tandis que la transfusion répond à celle de Armin Köhler.

B. — Dans le deuxième groupe, la coagulation prend naissance au niveau d'une altération grossière du vaisseau. Cette altération peut être traumatique, d'ordre physique ou d'ordre chimique; elle peut être, au contraire, le résultat d'un processus morbide portant sur les tuniques du vaisseau. La lésion est alors assez facile à reconnaître pour ne donner lieu à aucune hésitation. C'est dans cette classe, en effet, que nous rencontrons les thromboses consécutives à la *ligature*, aux *contusions*, aux *écrasements*, aux *plaies des vaisseaux*, à leur *rupture*. Cette dernière peut se produire sous diverses influences. Parfois il s'agit d'une rupture spontanée en apparence, telle qu'on l'observe dans les varices profondes, où la simple contraction musculaire peut donner lieu à l'accident. Cette variété du *coup de fouet* est alors suivie d'une thrombose, souvent étendue, des veines du membre inférieur. C'est également à la déchirure des veinules comprises dans le foyer de traumatisme, qu'il faut rapporter les thromboses consécutives aux *fractures*, aux *luxations*, aux *entorses*, aux *contusions*.

Ici la physiologie pathologique est bien claire. Le sang se trouve, par le

(1) SILBERMANN, *Virchow's Arch. für path. Anat. und Physiol.*, vol. CIX, p. 488.
(2) SILBERMANN, *Virchow's Arch. für path. Anat. und Physiol.*, vol. CXVII, p. 288.

fait de la rupture de la tunique interne, et parfois même des trois tuniques, en contact avec des tissus qui déterminent l'adhérence de ses leucocytes et qui, eux-mêmes, peuvent fournir des éléments coagulateurs. La coagulation est fatale; elle constitue du reste un processus protecteur de la vie de l'individu. Lorsque la division du vaisseau est incomplète, on peut voir se réaliser l'expérience de Zahn : il se forme, entre les lèvres de la plaie, un thrombus blanc, ce thrombus que Jones avait vu déjà, qu'il avait cru être constitué par de la lymphe plastique, et qui, comme l'a montré Pitres (1), est le véritable agent de l'hémostase, tandis que le couvercle et le bouchon de J.-L. Petit n'en seraient que des accidents accessoires.

Dans l'*endocardite*, les *phlébites*, les *artérites aiguës*, l'altération de la paroi vasculaire est le plus souvent aussi constatable à l'œil nu. Les germes pathogènes en sont fréquemment la cause première. Apportés par le sang même du vaisseau malade, ou bien pénétrant dans ses parois par l'intermédiaire des *vasa vasorum*, ils y cultivent, altérant la tunique interne, et surtout son endothélium. Ils déterminent ainsi l'inégalité de surface qui provoque la précipitation de la fibrine.

Dans les formes chroniques : *athérome, artério-sclérose, endartérite oblitérante, altérations chroniques des parois veineuses* (2), *endocardites chroniques, myocardites scléreuses*, le processus est déjà un peu plus complexe. La lésion endovasculaire ou endocardiaque est tout aussi évidente que tout à l'heure. Mais, à l'action de l'inégalité de surface, vient se joindre une autre circonstance favorisante : le ralentissement et l'irrégularité du cours du sang. Résultant de la déformation du canal, ces modifications de la circulation amènent, au sein de la masse liquide en mouvement, la formation de tourbillons, auxquels Recklinghausen attache une grande importance quant à l'apparition des caillots. Leur action se marque, par exemple, dans la *sténose mitrale*, qui produit si souvent des coagulations auriculaires, dans l'*anévrysme* dont la poche se tapisse de caillots alternativement actifs et passifs, dans les *dilatations variqueuses* des membres ou des viscères, etc. Encore, ici, se joint-il fréquemment à la déformation vasculaire, et à l'irrégularité de l'endoveine que Cornil considère comme nécessaire, l'effet d'une troisième cause : l'infection. L'origine infectieuse des poussées inflammatoires qui, si fréquemment, atteignent les hémorroïdes, est aujourd'hui hors de doute (Quénu, Hartmann, Liefring).

C. — En troisième lieu, une lésion aiguë ou chronique, évoluant dans le voisinage d'un vaisseau, y peut déterminer une thrombose. Citons les thromboses consécutives aux *phlegmons*, aux *anthrax*, à l'*érysipèle*, aux

(1) Pitres, Sur les caillots qui déterminent l'hémostase. *Arch. de phys.*, 1876, p. 250.

(2) Bohrmann (Beiträge zur Thrombose des Pfortaderstammes. *Deutsch. Arch. für klin. Med.*, vol. LIX, p. 285) décrit une variété de thrombose de la veine porte reconnaissant pour cause une dégénérescence scléreuse et athéromateuse primitive des parois de cette veine et parfois de ses branches d'origine.

escarres de décubitus; celles qui atteignent les vaisseaux pulmonaires dans le cours des *pneumonies*, des *pleurésies*, de l'*infiltration tuberculeuse*; celles aussi que produisent, dans la veine porte, certaines affections de l'*intestin*, ou que déterminent dans les veines prostatiques ou péniennes les *cystites* et les *urétrites*; celles encore qui oblitèrent les veines du diploé ou les sinus de la dure-mère à la suite du *céphalématome*, des *otites*, des *affections aiguës ou chroniques qui intéressent l'orbite, les fosses nasales et leurs annexes*, à la suite même de *certaines maladies de la bouche et du pharynx*. Les *affections ganglionnaires* ou les *tumeurs* sont fréquemment la cause d'accidents de même genre. Nous pouvons rappeler, par exemple, la thrombose des vaisseaux pulmonaires qui vient parfois compliquer l'adénite péri-bronchique, ou bien celle des veines iliaques qui dépend du cancer utérin, des corps fibreux de la matrice, des néoplasmes vésicaux; enfin, comme singularité, cette observation de Gaillard [1] où une thrombophlébite du membre inférieur gauche se développa en même temps qu'une adénite de la fosse iliaque consécutive à l'évolution d'un chancre mou.

Pour ce groupe, la pathogénie devient évidemment plus complexe. On conçoit en effet qu'ici le vaisseau puisse être influencé directement, dans la nutrition de ses parois, par la présence de la lésion de voisinage. Cette altération est parfois même grossière; l'épithélioma envahit et perfore la paroi du vaisseau; au centre du nodule caséeux, la veine apparaît nécrosée, mais en même temps, et tant qu'il est perméable, le vaisseau est parcouru par un sang qui charrie des éléments nocifs pour son endothélium, éléments que ses radicules ont puisés dans le foyer morbide lui-même. Enfin la compression diminue, en certains points, la rapidité du courant, et achève l'œuvre qu'avaient préparée les troubles circulatoires et inflammatoires de la paroi. Suivant Uhle et Wagner [2], la thrombose peut aussi être, en ce cas, le résultat de l'extension, jusqu'aux gros vaisseaux, d'une coagulation née dans les capillaires d'un organe où la circulation est très entravée (*pneumonie chronique, néphrite chronique, cirrhose hépatique*).

D. — Enfin vient le groupe qui a donné lieu aux discussions les plus intéressantes. C'est celui des phlegmatia, c'est-à-dire des affections qui ont pour type la maladie autrefois désignée sous le nom de *phlegmatia alba dolens* des femmes en couches, et dont Trousseau a rapproché celle des cancéreux et des tuberculeux. A ce noyau primitif, sont venues se joindre les thromboses survenant dans le cours des affections aiguës ou chroniques.

Assez commune dans les *suites de couches*, comme nous venons de le dire, la thrombose occupe alors, de beaucoup le plus souvent, les membres inférieurs; cependant on peut la voir éclore dans des régions toutes

(1) L. Gaillard, Soc. méd. des hôpit. de Paris, 25 juin 1899.
(2) Uhle et Wagner, *Handbuch der allgem. Pathol.* Leipzig. 1872.

différentes. D'autre part, ce n'est pas seulement le traumatisme obstétrical qui lui peut donner naissance : les opérations qui portent sur les organes génitaux internes de la femme s'en compliquent parfois, comme les affections elles-mêmes qui les ont nécessitées.

Ce sont les *fibromes utérins* qui, le plus souvent et sans qu'on puisse, comme tout à l'heure, faire intervenir la notion de compression, donnent lieu aux phlegmatia de cette variété. Mais comme on le voit en lisant les travaux de Mahler [1], de Wyder [2], de Singer [3], elles peuvent compliquer aussi des *affections ovariennes*, des *déplacements utérins* traités par l'opération, des *métrites* ayant nécessité un curettage, etc., etc. Parfois l'action du traumatisme opératoire est directe, indubitable, comme dans ce cas de Gottschalk où la ligature des plexus veineux fut la cause de la thrombose et de l'embolie pulmonaire qui s'ensuivit.

Quant à ce qui est des affections générales aiguës, la thrombose a été observée dans le *rhumatisme*, dans les *pneumonies*, dans les *pleurésies* où elle est plus rare [4], dans la *grippe* [5], la *fièvre typhoïde*, le *typhus exanthématique*, la *rougeole*, la *scarlatine*, l'*érysipèle*, la *dysenterie*, le *choléra*, la *diarrhée des jeunes enfants* [6]. Dans ce dernier cas, ce sont les sinus crâniens, les artères pulmonaires ou rénales qui sont le lieu d'élection de la coagulation. Henoch, Rosenthal ont signalé la thrombose à la suite de *diphtéries* graves; Trumbule, Vaquez, Troisier et Decloux [7] dans la convalescence d'*angines à streptocoques*; Letulle [8] après l'*angine phlegmoneuse*; Leyden, enfin, lui a vu envahir la veine poplitée après une *pérityphlite*. Toutes les infections, en un mot, la peuvent produire. C'est dans ce sens qu'il faut comprendre la phlébite des membres qui complique la *blennorragie* et qui a pour règle de s'accompagner d'arthrites siégeant dans la même région [9], de même que cette observation d'Apolant [10] où, après l'avulsion d'une dent cariée, on vit survenir une thrombophlébite du membre inférieur gauche.

On l'aura remarqué au cours de cette énumération, mais il est bon d'y

(1) Mahler, *Berliner klin. Woch.*, 1896, p. 724.

(2) Wyder, *Volkmann's Sammlung klin. Vorträge*, série : Gynäkologie, n° 146, février 1896.

(3) Singer, *Arch. für Gynäk.*, t. LVI, 1, 1898.

(4) Il s'agit ici de thromboses prenant naissance hors du domaine de la petite circulation, distinctes, par conséquent, de celles que nous mentionnons plus haut (p. 330). Cependant il y a lieu de se demander si c'est à ce groupe qu'appartient le cas de phlegmatia du membre supérieur à la suite de pleurésie purulente que rapporte Laache d'après Sommerfeldt. L'influence du voisinage de la lésion causale pourrait n'y être pas sans importance.

(5) Johansenn, *Saint-Pétersb. med.*, 1890. — Burghard Cross, *British med. Journal*, 1890. — Leyden, *Soc. de méd. int. de Berlin*, avril 1892. — Laache, *Congrès des naturalistes scandinaves à Copenhague*, juillet 1892. — Troisier, *Soc. méd. des hôpit.*, 18 mars 1892. — Rendu. — Legendre.

(6) Observations de Rayer, Bednar, Beckmann, Boyer, citées et confirmées par Recklinghausen. *Virchow's Arch.*, t. C.

(7) Troisier et Decloux, Soc. méd. des hôp., 11 février 1897.

(8) Letulle, Anatomie pathologique : Cœur, vaisseaux, poumons. Paris, 1897.

(9) Monteux et Lop, *Presse méd.*, 1898, p. 240. — D'Acheux. La phlébite blennorrhagique Thèse de Paris, 1898.

(10) Apolant, *Therapeutische Monatshefte*, 1897, p. 95.

[A. MAYOR.]

insister, ce ne sont pas les veines seulement, ce sont aussi les artères qui se thrombosent au cours des infections : les phlegmatia y sont parfois remplacées par les thrombo-artérites ([1]).

Au cours des maladies chroniques, c'est chez les *cancéreux* et les *tuberculeux* que la thrombose est observée le plus souvent. Elle n'y est point toujours une résultante de l'état cachectique, puisque, dans la tuberculose, elle peut, suivant Hirtz, se présenter au clinicien avec les caractères d'un phénomène prémonitoire.

Après le cancer et le tubercule, mentionnons la *syphilis*, où elle apparaît le plus souvent à la période tertiaire, mais parfois aussi à la secondaire ([2]), le *scorbut*, puis la *cachexie palustre*, au cours de laquelle, dit Sir John Fayrer ([3]), les traumatismes ne se compliquent que trop souvent de thrombose pulmonaire ou cardiaque.

Dans ces dernières années, l'attention a été attirée spécialement par quelques travaux intéressants ([4]) sur une variété de thrombose déjà mentionnée par Trousseau, celle des *chlorotiques*. Enfin Erlenmeyer ([5]) a rencontré la thrombose chez une *morphinomane*, où elle apparut pendant la période de désaccoutumance. Il arrive aussi qu'elle se présente chez les vieillards sans qu'aucune autre circonstance que la *sénilité* elle-même puisse expliquer cette apparition. C'est là la *thrombose sénile essentielle* de Laache ([6]). A cet âge, comme l'a fait remarquer Recklinghausen, elle occupe fréquemment les plexus prostatiques, ou bien, comme l'avait indiqué Vulpian, elle envahit les cavités auriculaires du cœur. Il nous faut en rapprocher la thrombose qui survient parfois chez les individus atteints d'affections cérébrales chroniques ([7]) et aussi peut-être celle qui éclate chez les opérés immobilisés à la suite d'une laparotomie laborieuse. Enfin, pour citer toutes les circonstances dans lesquelles la thrombose a été observée, ajoutons que Paget, Lorinser, Paul Le Gendre ([8]) l'ont signalée dans la *goutte*; Trousseau ([9]), dans le *rhumatisme chronique*; que Wolfner ([10]) l'a vue liée à l'*obésit*; que Grisolle l'attri-

([1]) Lasker, De la thrombose dans les maladies infectieuses. Thèse de Fribourg. 1897.

([2]) Heuzard, De la phlébite syphilitique. Thèse de Paris, 1898.

([3]) John Fayrer, *Ass. méd. brit.*, 1893.

([4]) Thèse de Proby (Lyon, 1889). — Thèse de Bourdillon (Montpellier, 1892). — Article de Vergely (*Journal de méd. de Bordeaux*, sept. 1889). — Observations de Huels (*Berliner klin. Woch.*, 14 oct. 1889), de Hayem (Soc. méd. des hôp., 13 mars 1896), de Rendu (*Ibid.*). — Bullersack (*Zeitschrift für klin. Med.*, vol. XXXIII, 1897, p. 456. Ueber capillar Thrombose) a rencontré en outre, dans le sang des chlorotiques, de petits agrégats cylindriques de plaquettes, sorte de moules de capillaire, dus au ralentissement circulatoire et dont il signale l'analogie avec les thromboses consécutives aux brûlures.

([5]) Erlenmeyer, *Deutsche med. Woch.*, 28 avril 1890.

([6]) Laache, Peripherische Thromben bei inneren Krankheiten. *Deutsche med. Wochens.*, 1893, p. 785.

([7]) Schubert, Zur Statistik und Pathogenese der embolischen Lungenkrankheiten. Thèse de Leipzig, 1897.

([8]) P. Le Gendre, Soc. méd. des hôp. 6 mai 1898.

([9]) Trousseau, *Clinique méd. de l'Hôtel-Dieu*, t. III. — Vicaji, Des phlébites rhumatismales et goutteuses. Thèse de Paris, 1880.

([10]) Wolfner, *Berl. klin. Woch.*, 1887.

buait dans certains cas au *refroidissement*; que les *fatigues corporelles* (Krieger) et la *trichinose* (Uhle et Wagner) ont également été accusées de la produire.

Autrefois, pour expliquer la coagulation intra-veineuse de la phlegmatia, on avait invoqué, comme nous le disions plus haut, une altération spéciale du sang, l'*inopexie*, c'est-à-dire une tendance particulière de la fibrine à se coaguler plus facilement, ou l'*hyperinose*, l'excès de fibrine dans le sang. Ce sont là, comme le dit Renaut, deux mots qui ne servaient qu'à masquer notre ignorance à l'endroit des causes intimes de l'accident. Mais si ni l'inopexie, ni l'hyperinose n'ont reçu la consécration d'une démonstration scientifique, nous savons cependant, à n'en pouvoir douter, que la constitution chimique du sang est fortement altérée dans le cours des affections générales. Ce liquide contient alors certains corps qui lui sont étrangers à l'état de santé; il en renferme d'autres en excès qui, normalement, n'y doivent pas dépasser un certain *quantum*. Recevant, pour les charrier aux émonctoires, ou aux organes destinés à les rendre innocents, non seulement les poisons résultant de la vie des microbes, cause première de la maladie, mais encore ceux que fabrique l'organisme troublé par l'évolution de cette maladie elle-même, le sang ne peut, dans le cours des affections générales, nous apparaître comme doué de ses propriétés chimiques et biologiques régulières. Il ne nous est pas difficile d'admettre que ces conditions nouvelles puissent être de celles qui provoquent l'apparition en excès du ferment de la fibrine [1], puisque toute circonstance qui amènera la destruction ou la souffrance des éléments figurés du sang aboutira à ce résultat. Nous avons vu, d'autre part, que certains de nos parenchymes semblent avoir pour fonction de maintenir et même d'exagérer la résistance du liquide sanguin à la coagulation. Que les poisons dont nous parlons viennent à atteindre la vitalité des cellules de ces parenchymes, à en altérer le fonctionnement, et voici constituées encore des conditions qui répondent à ce que nos devanciers dénommaient inopexie. Mais au cours des infections nous n'ignorons pas, et nous le rappelions tout à l'heure, qu'à côté de l'*altération sanguine* il faut tenir compte des *modifications de la paroi vasculaire*. Landouzy et Siredey, en particulier, nous en ont fait pressentir l'importance en nous montrant les résultats éloignés que peut avoir, pour le système vasculaire, l'infection par le bacille d'Eberth; et les recherches récentes sur la phlegmatia rendent indubitable l'action, comme point d'appel à la coagulation, de cette altération, souvent très localisée, de la surface interne du vaisseau. Widal, pour ce qui est de la phlegmatia puerpérale, Vaquez [2], en ce qui regarde celle des affections chroniques et de la fièvre typhoïde,

(1) Nous savons, en tous cas, que les sécrétions de certains microbes peuvent déterminer la précipitation de la fibrine. Gorini a démontré le fait pour le *B. prodigiosus* (voy. ce traité t. II, p. 170).

(2) Vaquez, *loc. cit.* — Mallet et Vaquez, *loc. cit.*, et : Thrombose de la sous-clavière chez un tuberculeux. *Bull. de la Soc. anat.*, 1889, p. 455.

ont, nous le disions, trouvé les cocci pyogènes cultivant dans le caillot et dans la paroi vasculaire. En 1891, au congrès de Marseille, Bonnet signale certains cas dans lesquels, au cours de thromboses, il a décelé dans la paroi veineuse ou dans le caillot, des micro-organismes divers. Plus récemment, H. Vincent (congrès de Bordeaux) a vérifié ce rôle des cocci pyogènes dans la phlegmatia de la fièvre typhoïde; ce sont ces cocci, et non le bacille d'Eberth, qu'il a rencontrés dans les 28 cas qu'il a examinés; tandis que Girode, dans les mêmes circonstances, décelait le colibacille. C'est, au contraire, le pneumocoque que Mya a retrouvé dans le caillot d'une phlébite apparue au cours d'une pneumonie; et la phlegmatia des tuberculeux, dont la nature infectieuse est reconnue (Vaquez, Viener, etc.), a parfois pour origine une lésion produite par le bacille de Koch lui-même (Chantemesse, Vaquez, Sabrazès et Mongour) [1].

Dans la chlorose, où l'altération du sang est d'ordre grossier, puisqu'on y observe un abaissement de densité que l'on sait être une circonstance favorisante de la coagulation, Bourdillon [2] a retrouvé cependant le streptocoque dans un caillot. La clinique, du reste, nous fait voir la thrombose des chlorotiques succédant le plus souvent à la fatigue, qui favorise si bien la culture des pyogènes dans notre organisme. Elle nous la montre aussi s'accompagnant d'un léger accès fébrile. Aussi admettons-nous aisément qu'il puisse s'agir ici d'une thrombose de nature infectieuse banale [3], comme du reste semblent l'être, ainsi que nous venons de le voir, les thromboses des affections générales où ce n'est point le bacille spécifique, mais bien le streptocoque, que, dans la majorité des cas, on a retrouvé au niveau de la lésion.

Sabrazès a même noté, dans la phlegmatia des cancéreux [4], des ganglions engorgés qui suivent, en chapelets, le trajet de la veine oblitérée et dont le tissu est enflammé simplement, non dégénéré.

Quant à la manière dont se fait cette infection de la paroi veineuse, il y a de bonnes raisons de supposer qu'elle n'est pas univoque. Ici, et c'est le plus souvent, ce seraient les vasa vasorum qui apporteraient l'élément infectieux dans la tunique du vaisseau. Ailleurs, cet élément sera déposé à la surface de l'endothélium, mais il semble qu'en pareil cas il y ait nécessité d'une altération préalable de cet endothélium; car dans ses expériences sur le chien, Vaquez, en injectant dans l'arbre circulatoire de cet animal des pyocoques atténués, n'obtient l'infection de l'endoveine et la thrombose qu'au niveau des points qu'il a préalablement traumatisés. En troisième lieu, enfin, Sabrazès suppose probable l'infection par les lymphatiques. Il n'est pas certain non plus que le microbe doive, pour agir, arriver jusqu'à la tunique interne. Par le fait des modifications

(1) In Aumont, Étude critique sur la pathogénie des phlébites infectieuses. Thèse de Bordeaux. 1896.

(2) Bourdillon, *loc. cit.*

(3) Louis Guinon, Rendu, Soc. méd. des hôp. de Paris, 20 mars 1896.

(4) Sabrazès. Congrès de méd. interne de Nancy, 1896.

nutritives qu'il provoque dans son voisinage, il est capable évidemment d'en modifier la surface tout en s'en tenant à une certaine distance.

Si nous donnons la première place, dans la pathogénie de ces thromboses des affections générales, à l'altération du sang et du vaisseau, il semble cependant que le *ralentissement du courant sanguin* n'y soit pas absolument étranger. Il peut seul expliquer pourquoi, ainsi que l'a établi Lancereaux ([1]), la phlegmatia marastique affectionne spécialement la racine des membres, c'est-à-dire le point où la *vis a tergo* commence à s'éteindre tandis que l'aspiration thoracique ne se fait pas encore sentir. Il peut seul aussi nous rendre compte de la raison pour laquelle ce sont les veines plus que les artères, certaines régions du cœur de préférence à d'autres, les gens âgés plus que les jeunes, les formes de la maladie où la dépression cardiaque prédomine, que choisit, en quelque sorte, pour apparaître et se développer, le processus de la thrombose. La comparaison entre l'aortite chronique d'une part, l'anévrysme aortique d'autre part, en ce qui touche l'importance relative qu'y acquièrent les dépôts de caillots pariétaux, fait aussi sauter aux yeux le rôle indéniable du ralentissement du courant sanguin.

En terminant ce chapitre sur les causes de la thrombose, et maintenant que nous savons par quels mécanismes divers elles agissent pour amener la coagulation intra-vasculaire, nous devons rappeler les deux principales théories qui tour à tour ont régné dans la science et qui ont eu, l'une et l'autre, la prétention de caractériser d'un mot l'essence même du phénomène.

Pour Cruveilhier, le caillot est le résultat de la phlébite; c'est la paroi du vaisseau qui s'enflamme, et son altération détermine la formation du coagulum intra-vasculaire. Pour Virchow, tout au contraire, le thrombus se dépose en premier lieu, et c'est sa présence même qui appelle l'endophlébite.

Nos recherches modernes semblent indiquer que, pour cette question, comme pour bien d'autres, les théories doctrinaires du passé doivent être revisées dans le sens d'un éclectisme raisonné. Les deux interprétations, probablement, se trouvent, selon les cas, être vraies tour à tour. Ici l'inflammation du vaisseau est primitive, ailleurs elle n'est plus que consécutive au dépôt du caillot. Lorsque, par exemple, celui-ci succède à la ligature, lorsqu'il apparaît dans les sinus utérins après l'accouchement normal, il est difficile d'admettre qu'il doive toujours être le résultat de l'intervention des microbes et de l'inflammation.

Le travail d'irritation, l'apparition des bourgeons venus de la tunique interne, succèdent alors à la thrombose. Mais dans d'autres circonstances, dans la phlegmatia cachectique, par exemple, le caillot se dépose tout d'abord sur des points altérés par l'inflammation d'origine infectieuse ou toxique ; l'endophlébite est alors le phénomène primitif. Elle se caractérise

([1]) Lancereaux, Traité d'anatomie pathologique, 1875-1877.

presque toujours par des végétations de l'endophlèbe. Puis, une fois le caillot autochtone formé, il se prolonge, et les bourgeons qui vont se développer pour pénétrer ce caillot prolongé représentent, au contraire, une endophlébite secondaire. Aussi peut-il fort bien arriver, comme le fait remarquer Vaquez, qu'en cette dernière région, l'on ne rencontre point de microbes. Ceux-ci n'existeraient, dans la paroi du vaisseau, que là où le processus de la coagulation a débuté tout d'abord. Or si cette surface d'attaque peut être étendue, si elle n'est pas toujours unique, il lui arrive, par contre, d'être extrêmement limitée, ainsi qu'à l'altération de l'épithélium d'être très superficielle; Renaut pense, il est vrai, qu'en pareil cas la desquamation est nécessaire pour produire le dépôt du caillot, mais Zahn ainsi que Ponfick estiment que certaines dégénérescences de l'endothélium y suffisent.

Ainsi, les études microbiologiques, en permettant de serrer de près les causes intimes de la coagulation du sang chez l'animal vivant, nous montrent que la doctrine de Virchow, celle de la thrombose primitive à l'endophlébite, est erronée. Elles nous ramènent insensiblement vers les idées du commencement de ce siècle, vers la doctrine anatomique de Cruveilhier. La phlébite primitive gagne du terrain. Il serait prématuré néanmoins de vouloir retourner à la théorie exclusive de la phlébite et, jusqu'à plus ample informé, il est préférable de nous en tenir à l'éclectisme que je réclamais tout à l'heure.

CHAPITRE II

CARACTÈRES ANATOMIQUES ET MODE DE FORMATION DU THROMBUS

Après avoir exposé les causes et la pathogénie des diverses variétés de thromboses, il nous faut étudier l'anatomie intime du thrombus. Quels sont les éléments qui le constituent? de quelle façon se déposent-ils? quel est, en quelque sorte, leur arrangement, au sein de la coagulation thrombotique, et quel aspect nécroscopique celle-ci offre-t-elle?

Une question se pose au préalable : A quels caractères l'anatomiste pourra-t-il reconnaître les caillots de thrombose? en un mot, quelles sont les bases du *diagnostic anatomique de la thrombose*?

Chez la plupart des sujets dont on fait l'autopsie, on constate l'existence de coagula disséminés en divers points du système vasculaire; c'est dans les cavités cardiaques ou dans les gros vaisseaux qu'on les rencontre sur-

tout. Il est donc important d'établir les signes sur lesquels on peut se baser pour reconnaître si ces caillots appartiennent au processus de la thrombose, ou s'ils ne sont que de simples coagulations nées après la mort, déposées tout au plus pendant la période agonique.

Lancereaux a indiqué avec soin les divers aspects que le sang coagulé présente à l'autopsie. Il est clair qu'on ne prendra pas pour une thrombose, les caillots gelée de groseille de certaines infections. Mais, dans les maladies inflammatoires, dans celles surtout qui s'accompagnent d'un certain degré de gène respiratoire, on trouve, dans les vaisseaux ou dans le cœur, des coagula d'une certaine solidité, blancs sur une partie de leur épaisseur, et qui pourraient être considérés comme étant des thrombus. Or, en y regardant de près, on voit que, parfois enchevêtrés aux piliers du cœur, ils n'y sont point adhérents, pas plus du reste qu'à la face interne des vaisseaux; dans ces derniers, ils se prolongent dans les collatérales. En outre, chez eux, la partie blanche est superficielle, c'est-à-dire que, relativement à la position du cadavre, elle occupe la surface du coagulum.

Le caillot de thrombose est généralement plus grenu que ce caillot agonique; il est, dans la règle, moins élastique et plus cassant. Dans les vaisseaux, souvent il s'étend au loin, parfois jusque dans les troncs principaux, jusque dans la veine cave par exemple. Parti d'un éperon vasculaire, ou bien, quoique plus rarement qu'on ne le prétend, d'une valvule veineuse, il se prolonge dans le sens du courant, oblitérant plus ou moins le vaisseau qu'il occupe. Dans les veines, lorsqu'il atteint un canal plus large, il arrive le plus souvent qu'il s'arrête, faisant, dans le collecteur, une saillie variable, sous la forme d'un simple bouton, ou sous celle d'une tête de serpent (c'est le terme introduit par Dumontpallier).

Assez vigoureusement adhérent, c'est dans celles de ses couches qui reposent sur la paroi vasculaire qu'il est le plus incolore. Sur cette lame fibrineuse blanchâtre ou grisâtre, sont venues se déposer, par un procédé que nous étudierons tout à l'heure, des couches rougeâtres ou brunâtres alternant avec d'autres moins colorées. En sorte que, à la coupe, le caillot paraît comme stratifié et veiné de blanc et de brun.

Le caillot de thrombose possède, fréquemment encore, un caractère que déjà Cruveilhier avait signalé en passant, et dont Zahn(1) a fait une étude plus complète : lorsqu'il ne résulte pas de la stase, qu'il n'occupe pas la totalité du calibre du vaisseau, le thrombus est parcouru à sa surface de rides transversales, parfois réunies entre elles par de petits plis plus fins; ceux-ci, dirigés en divers sens, dessinent un réseau plus ou moins régulier. Zahn compare ces ondulations aux rides formées, sur les plages sablonneuses, par la vague ou le courant. Elles appartiennent en propre aux caillots déposés pendant la vie, et en fournissent un nouveau caractère distinctif.

Nous voici en possession des signes qui nous feront reconnaître à

(1) F. W. Zahn, Ueber die Rippenbildung an der freien Oberfläche der Thromben. *Festschr. Rud. Virchow gewidmet*, 1891.

[A. MAYOR.]

l'autopsie le véritable caillot de thrombose. Or, ce caillot, comment s'est-il constitué dans les diverses circonstances que nous savons capables de lui donner naissance? C'est ce que nous allons chercher à élucider.

En y regardant de près, nous voyons que les différentes causes de thromboses que nous avons énumérées agissent dans deux conditions très différentes. Tantôt le coagulum se forme dans un vaisseau où le courant sanguin est totalement interrompu, et le type de cet accident nous est fourni par le caillot dû à la ligature; tantôt, au contraire, il se dépose dans un canal où la circulation se continue encore : telles sont les coagulations dues à l'inflammation de la membrane interne des vaisseaux ou du cœur. Comme nous allons le voir, les deux processus peuvent s'associer : c'est même ce qui arrive le plus souvent.

Dans le premier cas, la coagulation se produit comme elle le ferait en un vase quelconque : les éléments du sang sont saisis par la formation du réseau fibrineux, à peu de chose près dans la position et dans les proportions où ils se trouvaient dans le liquide vivant. Le caillot est donc rouge. A la coupe, au milieu du reticulum fibrineux, on retrouve les cellules blanches et les cellules rouges disséminées dans leurs proportions numériques habituelles, ou peu s'en faut. C'est là le *caillot cruorique*, le *caillot par stase ou passif*, le *caillot rouge* des auteurs allemands.

Dans le second cas, c'est-à-dire lorsque le sang continue à circuler dans le vaisseau où le caillot se forme, le processus est entièrement différent. Il se produit ici ce qui se passe dans les expériences de Zahn, d'Eberth et Schimmelbusch; les recherches micrographiques de Aschoff(1) le démontrent clairement. D'après cet auteur, ce caillot (*caillot de battage* de Hayem, *caillot blanc* des Allemands) serait constitué par une sorte de squelette dont la matière est empruntée aux hématoblastes. Ces éléments s'agglutinent, se confondent en une substance presque homogène, qui se présente sous forme d'une masse ramifiée d'aspect corallaire, dont chaque branche, chaque lamelle est engainée par une couche de globules blancs. Entre ces globules blancs naissent les filaments de fibrine, qui, anastomosés, enserrent, avec de nouveaux leucocytes, des globules rouges en nombre variable. L'abondance de ces derniers dépend de la rapidité plus ou moins réduite de la circulation dans le moment où la coagulation se fait; car Aschoff admet que la circulation continue quelque temps dans les interstices de cette masse spongieuse qui forme la substructure du caillot actif. Il est certain que, plus la rapidité du courant sanguin sera considérable, moins le caillot ainsi formé sera coloré. L'anatomie pathologique le démontre chaque jour, en nous permettant de comparer les caillots presque blancs des artères malades, avec ceux, déjà plus foncés, des veines enflammées.

Mais, et c'est là, on le comprend sans peine, la condition qui se réalise

(1) L. Aschoff, Ueber den Aufbau der menschlichen Thromben, u. s. w. *Virchow's Archiv*, t. CXXX, p. 93.

dans le plus grand nombre des cas, ce caillot blanc, augmentant graduellement de volume par l'adjonction de couches nouvelles apportées par le sang en mouvement, ne tarde pas à entraver considérablement la circulation. Les couches récentes sont dès lors plus colorées; puis le courant sanguin s'arrête totalement, et il se forme un caillot par stase. Seulement, comme nous le savons, la tendance naturelle du caillot passif est de se rétracter en expulsant son sérum. Aussi, après quelque temps, la masse cruorique s'est-elle amincie; la circulation se rétablit; une nouvelle couche, moins colorée, vient se déposer sur celle qui a reconnu comme cause la stase sanguine; et ainsi se trouvent formés ces caillots veinés, composés alternativement de zones foncées et de zones claires, que nous rencontrons de beaucoup le plus fréquemment dans les vaisseaux (*caillots mixtes*).

Les thrombus nés dans le sang en circulation, les caillots mixtes surtout, sont ceux qui présentent si fréquemment ces inégalités de surface étudiées par Zahn et dont je parlais tout à l'heure. Ces fines ondulations transversales par rapport à la direction du vaisseau, parallèles entre elles le plus souvent, ou réunies par de petites rides obliques ou longitudinales, ces fines ondulations, dis-je, ne seraient, suivant lui, que le résultat d'un phénomène physique, bien étudié par C. de Candolle, et auquel est due la production des petites vagues qui se dessinent sur le sable au bord de la mer ou le long des rivières. Lorsqu'une matière demi-liquide, visqueuse, se trouve recouverte par une couche liquide animée d'un mouvement de translation, la force de ce mouvement détermine à la surface même de la masse sous-jacente l'apparition d'un système de plis très fins, disposés parallèlement ou sous forme de réseaux. Dans le caillot en formation, substance visqueuse par excellence, on conçoit que les conditions favorables à la réalisation du phénomène soient réunies. Selon Aschoff, les sommets des petites rides indiquées par Zahn correspondraient aux extrémités des branches, ou lames, de son caillot coralliforme primitif. En y réfléchissant, on reconnaît que cette manière de voir n'est pas incompatible avec l'explication de Zahn, les hématoblastes étant le premier matériel de dépôt, et subissant, dès après leur conglutination, l'influence du cours du sang. Le caillot qui se forme ultérieurement sur cette première base conserve nécessairement le relief de cette assise inférieure.

Ce travail de coagulation établi, que va-t-il se passer?

Lorsqu'il s'agit d'une ligature, d'une interruption absolue du courant sanguin, le caillot de stase remplira le cul-de-sac où stagnait le sang. Puis il se prolongera en amont jusqu'à la première collatérale. En aval du point lié, au contraire, le vaisseau est vide dans la majorité des cas, ou bien il ne renferme qu'un très mince filament cruorique, qui s'étend jusqu'à l'orifice d'abouchement de la première anastomose capable de ramener le sang dans le vaisseau. Les mêmes lésions pourront se ren-

contrer, à peu de choses près, lorsqu'un thrombus, développé petit à petit, aura fini par oblitérer entièrement une artère ou une veine.

Mais dans la majorité des cas, et lorsque la thrombose s'établit graduellement dans un vaisseau où le sang continue à circuler, les choses marchent de façon différente. Le caillot formé au point de dépôt originel, le *caillot autochtone de Virchow*, se prolonge peu à peu par adjonction de nouvelles couches fibrineuses. Il s'accroît en longueur, en même temps qu'il s'épaissit. Du côté où il reçoit le sang, cet accroissement, comme tout à l'heure, s'arrête dans la règle à la première collatérale. Mais ici les exceptions sont fréquentes. Dans la phlegmatia des femmes en couches, par exemple, on voit ce caillot, né dans les sinus utérins et propagé jusqu'à l'iliaque primitive, rétrograder dans la fémorale jusqu'aux origines mêmes de cette veine. A l'opposé, dans le bout central du vaisseau, il rencontre des circonstances infiniment plus favorables à sa constitution. Car ici la circulation est moins vive, gênée qu'elle est déjà par le caillot lui-même; il se produit comme une sorte de remous, de stase relative; aussi est-ce dans cette direction surtout que des couches successives s'ajoutent, donnant naissance au *caillot prolongé de Virchow*.

Dans les veines privées de valvules, selon Uhle et Wagner, le caillot prend généralement une extension plus grande que dans celles qui en sont pourvues. Tel est le cas, par exemple, pour les plexus de la vessie et du rectum, pour les sinus de l'utérus ou de la dure-mère, pour les veines du cou et des os. Cette loi cependant n'a rien d'absolu. Car, même dans les veines des membres, le caillot qui s'est avancé jusqu'à la première collatérale capable de rapporter une quantité de sang suffisante au rétablissement de la circulation, peut fort bien passer outre et, progressant peu à peu, finir par atteindre le tronc veineux principal où vient se jeter la branche qu'il occupe. Le plus souvent, nous l'avons dit, il se borne alors à faire une saillie plus ou moins considérable dans ce tronc collecteur. Les expériences de Cornil, puis celles de Duplay et Lamy [1], qui nous montrent la thrombose artérielle à la suite de ligature, moins importante, plus rapidement résorbée, lorsque l'opération est absolument aseptique, que lorsqu'il intervient un léger degré d'infection, nous ouvrent quelques horizons sur les raisons possibles de ces variations dans l'accroissement du caillot.

Notons dès maintenant que le caillot prolongé est moins adhérent que l'autochtone; que, de moins en moins solide à mesure qu'il est plus jeune, nulle part ses points d'attache ne sont plus médiocres qu'au niveau de cette extrémité poussée dans une voie collectrice large, où elle est balayée constamment par un courant relativement violent, et dont l'énergie varie énormément selon les diverses conditions d'activité des organes dont la veine collectrice ramène le sang; toutes conditions éminemment favorables à la production d'une rupture.

[1] Duplay et Lamy, Cicatrisation des artères à la suite de leur ligature dans la continuité. *Arch. gén. de méd.*, nov. 1897.

Tel est le mode de formation et l'aspect des caillots dans les vaisseaux. Ils offrent donc forcément la figure d'un cylindre ou d'un demi-cylindre plus ou moins régulier, plus ou moins noueux, figure commandée par la forme des vases, par la direction du courant et que modifie quelquefois l'arrivée, par le travers, d'un flot provenant d'une collatérale importante. En pareilles circonstances, Virchow l'a signalé, on voit le caillot se creuser d'un sillon en spirale dans lequel court le sang apporté par le vaisseau tributaire.

On conçoit que, dans les cavités cardiaques, la disposition de ces coagulations ne soit plus la même. Sur les valvules, au niveau des inégalités dues à l'endocardite, ce sera sous l'aspect de houppes, de végétations, que se déposera la fibrine. Mais entre les piliers, il se formera des couches lamellaires, tandis que dans les recoins, au niveau de la pointe du cœur par exemple, ou dans les auricules et les oreillettes, le thrombus prendra la forme plus ou moins globuleuse, la forme type du polype du cœur.

CHAPITRE III

PHÉNOMÈNES ANATOMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES LIÉS A L'ÉVOLUTION DU THROMBUS

Ainsi constitué, le caillot ne tarde pas à se modifier; et, d'autre part, sa présence ne sera pas sans action sur les organes dont il occupe les vaisseaux nourriciers. Ceci nous amène donc à nous poser les deux questions suivantes :

A. Quelle est l'évolution du thrombus?

B. Quelles sont les modifications produites par sa présence sur les organes dont il trouble fatalement la circulation?

Évolution du thrombus. — L'évolution du caillot de thrombose se fait le plus souvent vers ce que l'on est convenu d'appeler l'organisation : le coagulum se trouve peu à peu remplacé par un tissu de nouvelle formation. Ce travail d'organisation a été étudié principalement sur le caillot de ligature, le plus facile à reproduire expérimentalement. Lorsqu'on suit les modifications qui se passent au niveau des sinus utérins après l'accouchement, on observe, ainsi que j'ai pu m'en convaincre, des phénomènes en tous points comparables à ceux qui ont été décrits dans ce caillot de ligature. La chose se comprend puisque, dans les deux cas, il s'agit d'une coagulation établie dans un diverticulum vasculaire, et soustraite absolument à l'influence du grand courant circulatoire.

Les faits que l'on a sous les yeux lorsque, au contraire, on étudie les

caillots pariétaux que continue à baigner le courant sanguin, ne sont plus absolument identiques. Et ceci nous explique quelques-unes des divergences que l'on constate entre les descriptions des auteurs qui se sont récemment occupés de la question. C'est ainsi que le travail de Heuking et Thoma [1], qui est basé sur des observations de thrombose marastique, s'éloigne, sur plus d'un point, de la description classique de l'organisation du thrombus. Cela tient certainement aux conditions dans lesquelles se sont placés ces auteurs, conditions différentes de celles que créaient, par l'expérimentation, les observateurs plus anciens.

Si le caillot formé après ligature, ou bien déposé, après l'accouchement, dans les veines émissaires des sinus placentaires, a de la tendance à se rétracter graduellement, la paroi vasculaire, de son côté, suit ce mouvement par le fait de son élasticité d'abord, puis parce qu'elle s'épaissit peu à peu; son endothélium se gonfle; et, dans le sein de la tunique interne, dont la substance intercellulaire augmente d'importance, les éléments cellulaires semblent se multiplier, les uns apparaissant sous forme arrondie, les autres conservant l'aspect fusiforme. Bientôt cette tunique ainsi modifiée donne naissance à des bourgeons, souvent volumineux, qui dépriment le caillot ou le pénètrent. Ces bourgeons se présentent sous l'aspect d'une substance myxomateuse, c'est-à-dire d'une masse fondamentale, gélatinoïde, peu colorable, semée de cellules à prolongements multiples, et çà et là de cellules arrondies, disséminées ou groupées. Il est bien difficile, après quelques jours, de distinguer du premier coup ce tissu de nouvelle formation d'avec la substance fondamentale du caillot, dans laquelle les globules rouges ont pâli au point de devenir presque invisibles, où la fibrine forme une masse hyaline [2] parsemée de débris globulaires, de pigment et de leucocytes souvent déformés, mais colorés encore par les réactifs.

Il est cependant admis aujourd'hui que ces leucocytes du caillot ne jouent aucun rôle dans son organisation. Si, après l'expérience de Bubnoff, on voyait dans les cellules migratrices issues des vaisseaux voisins de la thrombose, les agents principaux de cette transformation, on a reconnu bientôt que le mode de faire de cet observateur altérait trop fortement la vitalité des parois du vaisseau ligaturé pour qu'il fût légitime de conclure ainsi qu'il l'avait fait. Aussi, la plupart des anatomistes sont-ils d'avis que, si les cellules migratrices peuvent prendre quelque part à la consti-

(1) E. Heuking et R. Thoma, Ueber die Substitution des marantischen Thrombus durch Bindgewebe. *Virchow's Arch.*, t. CIX, p. 288.

(2) On sait que cette transformation hyaline des thrombus est attribuée par certains auteurs (avec Recklinghausen) à une altération spéciale des leucocytes et des endothéliums, par d'autres au contraire (avec Weigert) à une modification particulière de la fibrine. Un travail de Pick (*Virchow's Arch.*, 1894, t. CXXXVIII, p. 221) démontre que l'une et l'autre opinion sont exactes. La substance hyaline dérive aussi bien des leucocytes du caillot que du réseau fibrineux; et le fait qu'elles sont d'origine différente n'empêche nullement les petites masses ainsi formées de se confondre intimement en nappes étendues, parfaitement homogènes. Mais les endothéliums et les globules rouges ont semblé, à Pick, rester en dehors de ce processus de dégénération

tution des bourgeons d'organisation[1], le rôle qui appartient aux éléments du tissu connectif de la tunique interne est bien plus important.

Récemment enfin Cornil[2] a montré la part prépondérante que prennent à l'organisation du caillot les cellules endothéliales de la membrane interne des vaisseaux et du cœur. Ces éléments de revêtement se soulèvent, prolifèrent, se détachent, pénètrent dans le caillot et forment, par accolement de leurs bords, les premiers linéaments d'un réseau capillaire où circule bientôt le sang amené par les vasa vasorum. Les travées fibrineuses sur lesquelles s'appuient ces canalicules de nouvelle formation ne tardent pas à être parcourues, consolidées, par des fibrilles conjonctives : et le caillot se trouve ainsi remplacé peu à peu par un tissu conjonctif mou, où se retrouvent, en voie de résorption, des granulations pigmentaires ou protéiques, des grains d'hématoïdine, en un mot les restes des éléments constitutifs du thrombus. Comme le fait observer Cornil, cette organisation du caillot, qui se fait à partir de l'endocarde comme de l'endoveine, trouve sa suprême expression dans ces polypes pédiculés et organisés qu'on rencontre parfois attachés à la paroi interne des cavités cardiaques, et qui, bien qu'ils y soient assez solidement implantés, n'en constituent pas moins un perpétuel danger d'embolie.

Suivant Heuking et Thoma, dans les thrombus de la phlegmatia marastique les choses se passent de façon un peu différente. Nous avons affaire ici, non plus à des caillots rouges, à des caillots de stase, mais à des caillots mixtes. Leur est-il arrivé de remplir un instant le vaisseau, ils ne tardent pas, grâce à la rétractilité de leur fibrine, à laisser s'établir çà et là, entre eux et la paroi vasculaire, d'étroits espaces vides. Ces espaces sont tapissés, du côté de la paroi du vaisseau, par une couche endothéliale qui bientôt s'étale sur la surface même du caillot. Dès lors le sang peut, sans se coaguler, circuler de nouveau dans ces petites cavités. La couche endothéliale recouvre parfois le thrombus sur une étendue considérable ; car il peut arriver que la portion adhérente ne corresponde plus qu'à une surface restreinte de la circonférence du coagulum. Graduellement, ce revêtement cellulaire se double d'une substance homogène demi-transparente, semée d'éléments aplatis ou fusiformes. Peu à peu cette couche sous-épithéliale s'épaissit. Puis, en même temps que la substance fondamentale du caillot se creuse de fentes qui caractérisent la fibrine dite canaliculée, il se produit à la surface du thrombus des dépressions où pénètre le même endothélium qui tapisse les portions libres de celui-ci. Bientôt cette membrane cellulaire de protection se prolonge jusque dans les failles profondes de la fibrine; et, dans le système canaliculaire ainsi formé, des globules du sang, amenés de la partie libre du vaisseau, com-

(1) Se reporter à l'expérience de Senftleben sur la formation d'un tissu conjonctif nouveau dans l'intérieur de vaisseaux morts et inclus dans le ventre du lapin.

(2) V. Cornil, De la physiologie pathologique des thromboses et des coagulations sanguines. Congrès international de Moscou. *Presse méd.*, 1897, p. 105.

mencent à circuler. Ainsi, quoique observant dans d'autres conditions que Cornil, Henking et Thoma étaient arrivés, eux aussi, à mettre en lumière le rôle prépondérant que jouent les cellules endo-vasculaires dans l'organisation du caillot. Les capillaires nouveaux qu'elles délimitent s'anastomosent du reste avec ceux qui parcourent les bourgeons de la tunique interne. Car Henking et Thoma sont loin de nier l'existence de ces bourgeons; ils estiment seulement qu'il n'en faut plus faire les agents exclusifs de la métamorphose du caillot. Celle-ci peut partir des portions libres aussi bien que des portions adhérentes du thrombus. Car les petits vaisseaux que nous venons de décrire, ceux qui sont émanés des *vasa vasorum*, comme ceux qui se forment de toutes pièces dans le caillot, sont accompagnés de fins trousseaux fibreux qui, s'anastomosant entre eux, deviennent les premiers linéaments du travail d'organisation.

Ainsi dans l'un et l'autre des deux cas que nous avons considérés qu'il s'agisse d'un caillot de stase, suite de ligature par exemple, ou qu'il s'agisse d'un caillot actif, pariétal, les débris de la substance primitive du thrombus ne tardent pas à être emprisonnés entre les mailles d'un tissu connectif nouveau parcouru de nombreux vaisseaux. Graduellement, ces débris se résorbent et disparaissent. Le tissu fibroïde qui a pris leur place se rétracte, gagne en consistance, et la paroi vasculaire dont les fibres lisses ont été partiellement étouffées par la prolifération des éléments conjonctifs, se charge, c'est au moins le cas dans les veines utérines, d'éléments élastiques abondants [1].

Les lacunes sanguines sont-elles bien développées, elles ne tardent pas à augmenter d'importance et à former un véritable tissu spongieux, par l'intermédiaire duquel la circulation peut se rétablir dans le vaisseau un moment oblitéré par le thrombus. Le réseau vasculaire est-il né surtout des *vasa vasorum*, ceux-ci se dilatent et finissent par jouer le rôle principal dans le rétablissement du cours du sang. C'est le cas le plus fréquent dans les ligatures simples. Il ne faut pas oublier non plus que le vaisseau peut retrouver une partie de son calibre par le fait de la rétraction des caillots, qui quittent la paroi sur certains points, ou grâce à leur résorption partielle qui laisse entre les bourgeons, lorsque ceux-ci ne viennent pas à contact parfait, des sortes de sinus, bientôt parcourus par le sang.

Cette rétraction du thrombus et cette résorption partielle de ses éléments peuvent atteindre un degré beaucoup plus considérable, suivant Ziegler [2]. Des caillots pariétaux, à condition, cela va sans dire, qu'ils ne soient pas très volumineux, peuvent être réduits à l'état de brides légères, de fins tractus fibreux, que l'on rencontre le plus souvent au voisinage des valvules veineuses. D'autres fois ils ne sont plus représentés que par de faibles mamelons, de petites plaques, disséminées à la surface interne du vaisseau. Lorsque ces plaques s'infiltrent de calcaire, elles constituent

(1) A. Mayor, De l'involution utérine. *Arch. de physiol.*, 1886.
(2) E. Ziegler, Lehrbuch der allgemeinen pathologischen Anatomie.

une variété de concrétions artérielles ou bien ces phlébolithes, si fréquents dans les veines variqueuses ([1]). Il résulte en tous cas, de cette résorption du caillot, un nouveau mode de rétablissement du courant sanguin, au niveau même de la thrombose.

Mais il en est encore d'autres, et qui, loin de dépendre du travail d'organisation et de résorption partielle du thrombus, sont le résultat indirect d'une véritable dégénération qui vient l'atteindre. En effet, au lieu de voir, à sa substance propre, se substituer un tissu vivant, le caillot peut mourir sur place, en partie au moins, et tomber en détritus. Les parties centrales du thrombus se transforment en un liquide puriforme, plus ou moins coloré suivant la quantité de globules rouges qu'enserrait la fibrine. Dans ce deliquium le microscope fait reconnaître les débris des éléments constitutifs du caillot, de nombreuses granulations protéiques ou graisseuses, des pigments sanguins, des cristaux d'acides gras ou d'hématoïdine, enfin des cadavres de globules rouges et surtout de leucocytes. Ce mode de dégénérescence était autrefois regardé comme différent par essence de la transformation purulente vraie, laquelle caractérisait les phlébites infectieuses, celles dont les caillots contiennent de petits lacs de pus à tendance extensive, capables d'amener l'inflammation et la suppuration des tissus voisins de la veine. Mais, éclairée au jour des recherches microbiologiques la question change quelque peu d'aspect. Ce sont des microbes pyogènes apportés en un point de la paroi veineuse où ils colonisent, qui ont été la cause originelle de la phlébite, puis de l'abcès intra-veineux et des suppurations périphériques. Y a-t-il, comme on le pensait autrefois, une différence anatomique absolue entre le pus veineux vrai auquel ils donnent naissance, et les résultats de la dégénérescence puriforme? C'est ce que l'on peut se demander après les observations de Widal sur la phlegmatia des femmes en couches. Cette variété de thrombose semble bien, en effet, n'être que la manifestation d'une infection atténuée, dont les auteurs seraient les cocci pyogènes. De la phlegmatia la plus bénigne à la phlébite la plus grave, il n'y a pas d'autre différence que des questions de degré dans la virulence du microbe pathogène. Dès lors il semble infiniment probable que la dégénérescence puriforme, si fréquente dans la phlegmatia puerpérale, n'est, elle aussi, que le résultat de la culture de ce microbe, qui, atténué ici, produira ailleurs l'abcès vrai de la phlébite suppurative. Il reste sans doute à déterminer si, et jusqu'à quel point, cette matière puriforme est infectieuse, si elle n'est jamais qu'un deliquium stérile résultant de l'action des cocci, ou si, simplement stérilisée dans certains cas, elle peut être, dans d'autres, le point de départ d'une infection secondaire atténuée. Autrement dit, le pus et la matière puriforme des thrombus qui, peut-être, de par leur mode de production, ne diffèrent point autant qu'on le croyait autrefois,

([1]) L'infiltration calcaire peut atteindre des caillots ayant conservé tout leur volume, toute leur étendue, transformant ainsi le vaisseau oblitéré en une sorte de bâton pierreux.

sont-ils au moins totalement distincts par leurs propriétés? ou, au contraire, y a-t-il entre eux des formes de passage?

La nature se charge parfois de réaliser *in vivo* l'expérience qui pourra nous éclairer. On conçoit en effet que ces thrombus, dégénérés à leur centre, offrent une fragilité particulière. Aussi arrive-t-il souvent qu'ils se rompent. Ils déversent alors dans le courant sanguin la matière fluide qu'ils contenaient avec les parcelles solides qui s'y trouvent en suspension, fournissant ainsi une variété d'embolie que nous aurons à étudier ultérieurement. Tandis que l'embolie issue des phlébites infectieuses reproduit les foyers primitifs, et de cette façon ruine peu à peu l'organisme, celle qui naît des foyers puriformes n'amène pas autre chose qu'un accès fébrile. Ceci permettrait de douter de la nature infectieuse active des détritus. Mais la chose est-elle absolument constante? En tous cas, Cohnheim l'avait fait observer, ce deliquium puriforme est un agent puissant soit d'intoxication, soit d'irritation locale.

La dégénérescence puriforme est extrêmement fréquente dans les thromboses cardiaques, dans les polypes du cœur, dans les caillots auriculaires de la sténose mitrale. Mais elle peut se rencontrer aussi dans le caillot qui oblitère une veine de calibre important. En ce cas il arrive parfois que les deux extrémités du kyste allongé, qui se trouve ainsi formé, s'ouvrent, et que le sang parcourt de nouveau le vaisseau autrefois condamné. C'est là ce mode de rétablissement du courant sanguin dont je voulais parler tout à l'heure. Il est infiniment rare, cela va sans dire; et, du reste, l'organisme peut compter, pour atténuer les effets de la thrombose, plus encore sur le développement des voies sanguines collatérales que sur les procédés de rétablissement de la circulation *in situ* que nous a fait connaître l'étude des modifications subies par le caillot et par le vaisseau qui l'enserre. Cette aide dans la lutte ne lui fera pas défaut, ainsi que nous allons le voir.

Cependant, ainsi que le fait remarquer Jahn (1), ces modes de rétablissement *in situ* acquièrent, dans certaines régions, une réelle importance. L'anatomie des veines de la cuisse, telle qu'elle est indiquée par Braune (2), fait comprendre que si, après la phlegmatia des femmes en couches, la circulation se rétablit avec une facilité relative, c'est que l'oblitération est bien rarement totale, et qu'à côté de l'importance qu'acquièrent les néoveines la cavernisation ou la canalisation du caillot entrent également en jeu.

Avant d'étudier les modifications que subissent les vaisseaux voisins de celui qui s'est laissé oblitérer, il nous faut reporter notre attention sur certaines circonstances qui nous expliqueront un accident possible, et non des moins intéressants, de l'évolution du caillot. Celui-ci, alors qu'il se prolonge dans les grands collecteurs veineux, ou bien lors-

(1) O. Jahn, Ueber die phlegmatia alba dolens puerp. Th. de Berlin, 1897.
(2) W. Braune, Die Oberschenkelvene des Menschen. Leipzig, 1871.

qu'il subit la dégénérescence centrale, perd de sa solidité et de sa fixité. Aussi est-il facile de comprendre comment il lui arrive si souvent de se détacher en tout ou en partie. De thrombus, devenu embolus, il commence, en suivant le courant sanguin, un voyage qui n'aura de terme que lorsqu'il aura rencontré un vaisseau de calibre inférieur à son propre diamètre, ou lorsqu'un obstacle tel qu'un cordage valvulaire, un éperon vasculaire, viendra le prendre par le travers et l'arrêter dans sa course. L'embolie, comme nous le voyons, qu'elle soit massive ou capillaire, peut donc n'être qu'un phénomène de l'évolution de la thrombose.

Il arrive cependant que certains caillots quittent leur point d'implantation sans pour cela entreprendre le voyage habituel. Le fait a été noté pour les thromboses auriculaires dans le rétrécissement mitral; le caillot formé dans l'auricule et tombé dans l'oreillette y peut demeurer libre sous la forme d'une masse sphérique (Kolisko) [1].

Modifications produites dans le domaine du vaisseau oblitéré par la thrombose. — Il est évident que nous n'aurons guère à nous occuper ici que des veines et des artères. C'est là seulement que la thrombose est en état de ralentir ou d'interrompre le courant sanguin. Ni les thrombus du cœur en effet, ni même ceux des artères dilatées par un anévrysme, ne sont capables de réagir par leur seule présence sur les circulations locales, et par conséquent sur la structure des régions correspondantes.

Cette réaction, elle est d'ordre variable suivant que la thrombose amène l'oblitération du vaisseau, d'une façon brusque, ou, au contraire, graduelle, suivant aussi qu'elle siège dans une artère ou dans une veine.

L'oblitération rapide d'une artère donne lieu à des phénomènes qui ne diffèrent point assez de ceux produits par l'embolie, pour qu'il y ait avantage à les décrire à part. Quant à l'oblitération artérielle lente, tant qu'elle est incomplète, elle n'est guère appréciable anatomiquement que par l'augmentation d'importance des voies collatérales; est-elle complète, c'est sa symptomatologie qui offre quelque intérêt, et nous nous réservons de l'exposer dans le chapitre qui traitera de l'oblitération embolique.

Pour ce qui est de l'oblitération veineuse, ses effets différeront également suivant qu'elle est lente ou rapide. Lente, elle laisse aux voies collatérales le temps de se développer; et il arrive que ce développement soit assez parfait pour qu'on n'observe aucune altération des tissus compris dans la zone de distribution du tronc veineux condamné. On a vu, à l'autopsie, une thrombose qui oblitérait la veine émulgente sans qu'il y eût la moindre modification du tissu rénal, la suppléance s'étant établie graduellement par les veines capsulaires. Et l'oblitération de la veine cave inférieure a pu ne se traduire que par un œdème unilatéral [2].

Lorsque l'oblitération est plus rapide, la stase sanguine qui en résulte

[1] Kolisko, Soc. imp.-roy. des méd. de Vienne, 10 février 1895. *Sem. méd.*, 1895, p. 75.
[2] Schlesinger, Club médical de Vienne, 22 avril 1896.

détermine la filtration du sérum, qui s'en va remplir les mailles du tissu conjonctif, ou bien qui s'accumule dans les cavités virtuelles de notre corps. S'agit-il d'une thrombose porte, c'est l'ascite qui apparaîtra; une thrombose des iliaques s'accompagnera d'œdème des membres inférieurs, d'épanchements dans leurs articulations. D'une façon générale, dans chaque viscère, dans chaque région dont les voies de retour sont encombrées ou supprimées, la congestion passive s'établira, bientôt suivie de l'œdème interstitiel et des épanchements séreux.

Quelle qu'en soit la cause, ces effets de l'oblitération lente ou rapide d'un tronc veineux ont de la tendance à se corriger dans la suite par le fait de l'exagération de la circulation collatérale. A cette première raison de retour à l'état normal, s'adjoint parfois, nous l'avons vu, l'un des processus qui tendent à rétablir le cours du sang au niveau même du caillot. Et si les éléments des tissus qui, pendant longtemps, ont été baignés dans un excès de sérosité et dont la nutrition a souffert, ou a même été quasi supprimée, si ces éléments, dis-je, ne sont pas trop délicats, il se produit un retour à l'état proche du normal, même quand l'importance du tronc oblitéré semblait rendre illusoire toute espèce de remplacement par des voies de détour. C'est ainsi que, dans certaines observations où il s'agit d'oblitérations de la veine cave supérieure (Comby, Rendu) [1], on arrive à ne plus guère constater comme lésions que l'existence même de la circulation collatérale, la dilatation des vaisseaux accessoires remplaçant le principal.

II

DE L'EMBOLIE

CHAPITRE PREMIER

DESCRIPTION GÉNÉRALE DU PHÉNOMÈNE EMBOLIE

Ainsi que nous l'avons indiqué en étudiant la thrombose, les caillots formés dans le cœur ou les vaisseaux peuvent, sous diverses influences, se détacher en bloc ou par fragments et, poussés par le courant sanguin, venir échouer là où les conditions anatomiques l'exigent. Nous disons :

(1) *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 15 décembre 1893.

« l'exigent », car il suffit de connaître l'anatomie du système circulatoire pour prévoir où viendra se fixer tel caillot migrateur dont on sait le lieu d'origine. S'il est né par exemple dans une veine périphérique, ce caillot, qu'entraîne le sang, rencontrera, à mesure qu'il progresse, des canaux d'une capacité de plus en plus considérable; il n'aura donc nulle raison de s'arrêter avant d'avoir traversé le cœur droit, et pénétré dans quelqu'une des branches de l'artère pulmonaire dont le calibre s'accordera avec son propre diamètre. Les cordages des valvules cependant, ou les piliers du cœur, le pourront retenir parfois; mais le fait est exceptionnel.

Les thrombus formés dans le cœur droit, dans le tronc ou les grosses branches de l'artère pulmonaire, subiront le sort de ceux qui sont nés dans le système veineux général.

Quant aux caillots déposés dans le système à sang rouge, ce sera dans les subdivisions des artères périphériques qu'ils viendront se loger. Qu'ils proviennent des veines pulmonaires, ce qui est rare, ou bien qu'ils aient pris naissance soit dans les cavités cardiaques, soit dans une artère malade, ils pénétreront jusque dans les rameaux du système artériel général, au niveau des membres parfois, plus souvent dans l'un quelconque de nos viscères. Ici encore ce n'est que bien rarement qu'ils seront arrêtés dans leur migration par les cordages valvulaires du cœur.

Si maintenant nous réfléchissons aux divers modes de dégénérescence que nous avons reconnus chez les thrombus, nous comprendrons que les éléments de dissociation de ces coagulations puissent dans certains cas n'être arrêtés que par les capillaires pulmonaires ou généraux. C'est lorsque quelque caillot, ramolli dans ses régions centrales, se brise, mettant ainsi en liberté une véritable émulsion de matières pulvérulentes.

Dans la circulation porte, la veine se divisant dans le foie à la manière d'une artère, ce sont ses ramifications qui offriront une barrière d'arrêt aux embolies provenant des racines du système.

Il n'est pas toujours nécessaire, disons-le de suite, que le calibre du vaisseau, siège de l'embolie, soit adéquate à celui du vaisseau thrombosé. Le caillot migrateur peut rester à cheval sur un éperon de division vasculaire, ou bien il peut, en se pelotonnant, s'arrêter dans des canaux plus larges que celui où il est né.

La loi générale de la marche des corps embolisés souffre toutefois deux exceptions qu'il nous faut indiquer dès maintenant.

1° Von Recklinghausen [1] a décrit, sous le nom d'*embolie rétrograde*, certains cas où un caillot formé dans le système veineux, au lieu de suivre la voie centripète, et de se diriger vers le cœur, reflue pour ainsi dire vers la périphérie; il échoue alors dans un rameau du système auquel appartient le vaisseau même d'où il sort. L'existence de cette variété d'embolie

[1] V. Recklinghausen, Ueber die venöse Embolie und den retrograden Transport in den Venen und in den Lymphgefässen. *Virch. Arch.*, vol. C, p. 503.

que les expériences déjà anciennes de Morgagni, Nysten, Magendie, Cruveilhier, Gaspard, Aunusat, Cohn, pouvaient en quelque sorte faire prévoir, a été mise hors de contestation par les travaux modernes ([1]).

L'embolie rétrograde se produit dans les veines privées de la défense des valvules : sous-clavières, tronc innominé, veines caves, veines du foie, coronaires, sinus crâniens; elle paraît commandée par l'inversion accidentelle et temporaire de la tension veineuse, sous l'influence d'efforts brusques (toux, etc.) ou de la compression thoracique.

2° Cohnheim a donné le nom d'*embolie paradoxale* à une autre exception à la loi générale, exception qui est due à la persistance du trou de Botal. Cette variété est rare quant à ce qui est des embolies massives : néanmoins, même pour cet ordre de lésions, nous possédons une observation de Zahn ([2]) absolument démonstrative. La citer en deux mots fera comprendre ce qu'est l'embolie paradoxale : il s'agissait d'un malade chez lequel, à la suite d'une thrombose des iliaques et de la veine cave, la fragmentation du caillot fut suivie d'infarctus dans les poumons et dans divers viscères; un caillot se trouvait encore engagé dans le trou de Botal incomplètement oblitéré. On comprend ce qui s'est passé : dans l'oreillette droite, les débris du caillot ont bifurqué; les uns ont suivi la voie directe par le ventricule droit et l'artère pulmonaire; les autres se sont engagés dans le trou de Botal et ont été projetés dans le système artériel.

Si cet accident est exceptionnel quand il s'agit de la migration de caillots d'un certain volume, il n'en doit plus être de même pour des corps microscopiques, pour ces cellules, par exemple, auxquelles est due la dissémination des néoplasmes ([3]). Car Zahn a démontré que chez 1/20 des adultes le trou de Botal est encore perméable, et cette proportion doit être augmentée si l'on tient compte des cas où cet orifice est réduit à n'être plus qu'une simple fente. En cet état, il est incapable, il est vrai, d'établir, dans les conditions normales, une communication de l'un à l'autre cœur. Mais ce doit être bien fréquemment que les conditions cessent d'être normales et que se réalise la combinaison de l'augmentation de la pression sanguine dans l'oreillette droite, avec la diminution de cette même pression dans l'oreillette gauche. Car en prenant, pendant l'autopsie, quelques précautions fort simples, Firket ([4]) a retrouvé, sur plusieurs cadavres, une fine coagulation *post mortem* engagée dans la fente de Botal, et réunissant entre eux les caillots agoniques des deux

([1]) Outre les observations de Recklinghausen, touchant des tumeurs ou les microbes de la suppuration, citons entre autres une observation très probante publiée par Bonome (*Arch. ital. de biol.*, 1889), et deux autres plus récentes, dues à l'un de ses élèves, Lui (*Arch. per le sc. med.*, vol. XVIII, n° 2).

([2]) W. Zahn, *Revue méd. de la Suisse romande*, 1881.

([3]) W. Zahn, Ueber paradoxe Embolie und ihre Bedeutung für die Geschwulstmetastase. *Virch. Arch.*, vol. CXV, p. 171.

([4]) Firket, De la circulation à travers le trou de Botal. *Bull. de l'Acad. royale de méd. de Belgique*, 1890.

oreillettes. Il y avait là trace visible d'un courant sanguin établi, pendant la vie, de l'une à l'autre cavité auriculaire.

Tel est, dans ses grands traits, le phénomène embolie considéré au point de vue exclusivement mécanique. Nous avons pris comme exemple de cet accident le cas où il est produit par la migration d'un caillot de thrombose. Il nous faut ajouter de suite que ce n'est point là la cause unique, exclusive, de l'embolie.

Les sources où puise la nature pour réaliser le processus que nous sommes appelé à étudier sont multiples et diverses.

Ce sont ces sources, les *causes de l'embolie*, qu'il nous faut énumérer maintenant.

CHAPITRE II

ORIGINES DES EMBOLIES

Pour établir le classement de ces diverses sources originelles, on s'est servi généralement du fait que certains des corps embolisés prennent naissance dans l'intérieur même des vaisseaux, ou dérivent d'une altération de leurs parois, tandis que les autres ont leur point de départ en dehors du système circulatoire à l'intérieur duquel ils pénètrent par effraction.

Les premières, *embolies autogènes*, ont pour type le caillot de thrombose, ou la végétation d'endocardite ; les secondes, *embolies exogènes*, sont représentées par l'air, par la graisse de nos tissus, ou bien par d'autres éléments, qui peuvent, accidentellement, se rencontrer dans nos vaisseaux.

Cette manière d'exposer les sources de l'embolie est logique sans doute. Mais, dans le cas particulier, toute classification ne pouvant être qu'un moyen d'étude, il nous paraît préférable d'établir celle des embolies d'après un principe qui nous permette de la conserver lorsque nous examinerons leurs effets locaux et généraux.

Or, à ce point de vue, les corps embolisés se divisent en deux grandes catégories :

A. Ceux qui n'agissent que par leur masse et par les troubles mécaniques qu'ils apportent à la circulation ;

B. Ceux qui, doués de vitalité, se greffent en général, et même prospèrent, au point où ils se sont fixés, donnant lieu, par ce fait, à des accidents qui dépendent de leur développement ultérieur. Sur place, ils seront le centre de formation d'un nodule cancéreux, d'un abcès, d'un foyer de gangrène ; puis ils pourront devenir eux-mêmes le point de départ d'une embolie au deuxième degré.

Aux embolies du premier groupe, nous pouvons donner le titre d'*embolies inanimées ou inertes*; à celles du deuxième groupe, celui d'*embolies animées ou actives*.

I. **Embolies inertes.** — L'embolus inerte peut être *exogène* ou *autogène*.

A. — *Exogène*, il appartient tantôt aux corps solides, tantôt aux liquides ou aux gaz.

Les corps solides exogènes ne se rencontrent guère dans les vaisseaux que lorsqu'ils y ont été introduits dans un but expérimental : pour simuler l'embolie, afin d'en étudier les effets, on s'est fréquemment servi de graines diverses, de poudres inertes, de fragments de caoutchouc, de boulettes de cire, etc.

En dehors de ces conditions, les cas que fournit la littérature médicale n'ont guère d'autre intérêt que celui de la bizarrerie anatomique. Telle cette observation de Schmidt ([1]) où, chez un suicidé, une balle de revolver qui avait pénétré dans une veine pulmonaire fut, à l'autopsie, retrouvée dans l'artère crurale. Conviendrait-il de citer à cette place l'argyrie et les dépôts de substances médicamenteuses absorbées puis précipitées ou déposées çà et là au sein des tissus? Il est difficile de considérer ces processus comme étant de nature embolique; surtout lorsque, ainsi que nous l'avons fait, on a éliminé par avance l'étude des transports par voie lymphatique.

Quant *aux liquides*, si l'on fait abstraction des embolies mercurielles expérimentales, le seul d'entre eux qui, introduit dans les vaisseaux puisse y faire embolie, est la graisse. L'embolie graisseuse, signalée pour la première fois d'une façon explicite par Zenker (1862), se rencontre principalement à la suite des fractures, et surtout de celles qui ont produit une attrition accentuée du tissu spongieux. On l'a observée aussi, quoique plus rarement, après les opérations portant sur les os : la résection du genou par exemple (Vogt), ou le brisement forcé de cette articulation (Wahneau, Colley, Ahrens ([2]). Enfin elle est signalée comme complication d'affections inflammatoires ou simplement congestives, du système osseux.

Si ce sont les fractures surtout qui donnent lieu à la pénétration de la graisse dans le sang, ce fait serait dû, selon Ribbert ([3]), à ce que, dans l'os, le vaisseau rompu reste béant. Il est certain que les lésions des tissus mous se compliquent bien plus rarement d'embolie graisseuse. Les ruptures du foie cependant y peuvent donner lieu, ainsi que les contusions violentes des régions riches en graisse, ou l'ablation des lipomes volumineux. C'est notamment à l'attrition du tissu cellulaire du bassin produite par l'accouchement, que Virchow attribue la production des em-

([1]) RAYMOND, art. EMBOLIE. *Dict. encycl. des sc. méd.*, p. 617.
([2]) AHRENS, *Beiträge zur klin. Chirurgie*, vol. XIV, 1.
([3]) RIBBERT, *Correspondenzblatt für schweizer Aerzte*, 1er août 1894.

bolies graisseuses qu'il a rencontrées chez des femmes ayant succombé à l'éclampsie puerpérale [1]. A ce sujet n'omettons pas d'ajouter que l'embolie graisseuse a été observée à la suite de ruptures de l'utérus.

Schubert [2] signale en outre l'embolie graisseuse comme s'étant montrée à la suite de brûlures étendues, d'apoplexie cérébrale, d'une ulcération typhique de l'intestin. D'une façon plus générale on a pu la déceler à l'autopsie d'individus ayant succombé à des *infections* telles que la fièvre typhoïde, la granulie, la morve, certaines endométrites (Busch) [3], ou bien à des *affections chroniques*, telles que l'emphysème pulmonaire, la néphrite interstitielle, le diabète. Au cours de cette dernière maladie, selon Sanders et Hamilton, lorsque la graisse s'embolise dans les vaisseaux cérébraux, elle donnerait lieu au coma diabétique. Cette théorie pathogénique est évidemment très discutable; mais sous la forme différente, et moins absolue, que lui donne Ebstein [4] elle mérite d'être examinée.

Les intoxications fournissent également à l'étiologie de l'embolie graisseuse. Puppe [5] la signale dans l'intoxication expérimentale aiguë et subaiguë par le phosphore. Il l'a retrouvée chez une jeune fille qui n'avait succombé qu'après avoir résisté pendant plusieurs jours aux suites d'un empoisonnement par les allumettes. Il faut rapprocher de ce fait celui où l'embolie graisseuse a été constatée par certains auteurs au cours d'intoxications expérimentales (Maximov opérant avec le curare, Mebert [6] avec le diiodacétylène, Van Valkenburg [7] avec le sublimé); qu'elle a été retrouvée enfin par Jürgens dans le *delirium tremens* [8] et par Romanoff [9] dans un cas d'empoisonnement par le chlorate de potasse.

Enfin, depuis que la thérapeutique emploie journellement les injections sous-cutanées d'huile à dose massive, on a observé quelquefois des accidents qui ne peuvent être rapportés à rien autre qu'à l'embolie graisseuse. On trouve, par exemple, des observations de ce genre dans le travail bien connu de Burlureaux. Avec des masses bien moins considérables, les syphiligraphes, qui utilisent des préparations mercurielles insolubles, assistent, comme l'avait signalé Lesser (1888), à des acci-

(1) Virchow, Soc. de méd. berlinoise, 26 févr. 1890. *Berliner klin. Woch.*, 1890, p. 261. — Contrairement à ce que l'on a voulu lui faire dire, Virchow se défend d'avoir voulu établir, dans ces cas, une relation de cause à effet entre l'embolie graisseuse et les convulsions éclamptiques.

(2) Schubert, *Loc. cit.*

(3) Busch, Ueber Fettembolie. *Virchow's Arch. f. path. Anat. u. Phys.*, vol. XXXV, p. 321.

(4) W. Ebstein, Beiträge zur Lehre von der Lipämie, der Fettembolie und der Fettthrombose bei der Zuckerkrankheit. *Virchow's Arch. f. path. Anat. u. Phys.*, 1899, vol. CLV, p. 571.

(5) Puppe, *Vierteljahresch. f. gerichtliche Med.*, 3e série, Bd. XII, suppl., p. 94.

(6) Mebert, Ueber das dijodacetylen. *Arch. f. experimentelle Path. u. Pharmacologie*, vol. XLI, p. 114.

(7) Van Valkenburg, Th. Groningue, 1898. An. in *Sem. méd.*, 1898, p. 502.

(8) Dans divers traités de thérapeutique on trouve mentionné ce fait que Gubler avait reconnu, la présence de la graisse dans les vaisseaux des intoxiqués par l'alcool.

(9) Romanoff, Embolies graisseuses multiples dans un cas d'empoisonnement par le chlorate de potasse. *Médecine moderne*, 1896, p. 782.

[*A. MAYOR.*]

dents analogues attribuables au véhicule employé [1] [Möller [2], Schultze [3], Ebstein [4]]. Schubert [5] cite un cas où l'huile camphrée fut coupable des mêmes méfaits.

Pour ce qui est de la pathogénie de ces diverses embolies graisseuses, elle ne doit guère être univoque. Lorsqu'elles succèdent à des lésions traumatiques elles s'expliquent assez facilement, comme nous le disions plus haut. Il en est de même pour ce qui est des injections sous-cutanées d'huile. Du reste, en se plaçant dans des conditions analogues à celles que réalise la clinique, les expérimentateurs ont reproduit ce passage de l'huile dans le système circulatoire [6]. Notons seulement que, suivant Möller, ce serait toujours l'injection intra-musculaire qui aurait provoqué l'embolie graisseuse.

Il n'est plus aussi facile de concevoir le mécanisme de l'embolie graisseuse consécutive aux infections ou aux intoxications. Pour les premières, Wagner avait supposé la coalescence des granulations graisseuses d'une collection purulente. Il paraîtrait plus rationnel d'invoquer la résorption de la graisse des tissus avoisinant la région malade (Busch): ou bien de se rappeler que, parmi les affections aiguës que nous avons mentionnées, il en est qui modifient puissamment la vitalité de la moelle osseuse, et peuvent bien être classées parmi les causes d'inflammation ou de congestion de ce tissu.

Les toxiques n'agiraient-ils pas d'une façon analogue? Van Valkenburg a obtenu l'embolie graisseuse chez le lapin, non seulement avec le sublimé, mais aussi par l'injection intra-vasculaire de verre pilé, c'est-à-dire par le procédé de l'embolie artificielle. D'un autre côté, Romanoff a reproduit l'embolie par le chlorate de potasse en choisissant le chien comme animal d'expérience. En répétant ses recherches, j'ai obtenu le même succès chez cet animal, mais j'ai constamment échoué lorsque je me suis adressé au lapin. Or le chlorate de potasse qui, chez ces deux espèces animales, produit la méthémoglobinémie ne dissout pas les globules du lapin, tandis qu'il détruit ceux du chien. Cette destruction, avec les troubles puissants qu'elle doit produire dans la vitalité des tissus en général, de la moelle des os en particulier, ne peut-elle équivaloir aux congestions ostéomédullaires d'origine infectieuse que je signalais tout à l'heure? En tous cas, l'hypothèse de van Valkenburg, que la

(1) Rappelons que ce véhicule n'a parfois de l'huile que l'aspect et la qualité physique (paraffine liquide).

(2) Möller, Ueber Lungenembolien bei Injectionen von unlöslichen Quecksilberpräparaten. *Arch. f. Dermatologie*, Bd. XXXVII, p. 395.

(3) Schultze, Lungenembolie bei Injection von Hydrargyrum Salicylicum. *Arch. f. Dermatologie*, Bd. XXXIX, p. 209.

(4) E. Ebstein, Ueber die Haüfigkeit der Lungenembolien nach Injectionen ungelöster Quecksilberpräparate. *Arch. f. Dermatologie*, Bd. XL, p. 262.

(5) Schubert, *Loc. cit.*

(6) Cohnheim, Injections d'huile dans les grandes cavités séreuses du lapin. *Allg. Pathol.* — J.-L. Prevost, Injections de graisse dans les sacs lymphatiques de la tortue et de la grenouille. *Revue méd. de la Suisse romande*, 1894, p. 534.

graisse pourrait prendre naissance aux dépens du plasma sanguin, ne semble pas se déduire facilement de ses expériences d'embolie artificielle. Néanmoins il faut bien avouer que, jusqu'à présent, la pathogénie exacte des embolies graisseuses de cette dernière variété reste à déterminer.

Le gaz que l'on peut rencontrer dans les vaisseaux est, dans l'immense majorité des cas, l'air atmosphérique : l'entrée de l'air dans les veines est un accident très connu des plaies opératoires. Étudiée expérimentalement dès avant Morgagni, observée cliniquement pour la première fois d'une façon frappante par Beauchêne (1818), elle résulte de l'action de l'aspiration thoracique. Il faut toutefois, pour que cet appel agisse, que la veine reste béante; ce qui explique pourquoi les sections incomplètes sont plus à redouter, et pourquoi aussi il existe une *zone dangereuse* : celle où, comme l'a démontré Bérard [1], les aponévroses de la base du cou maintiennent cette béance. Aussi sont-ce les plaies des jugulaires, de la sous-clavière, de l'axillaire; puis, tout à fait exceptionnellement, celles de la faciale, de la sous-scapulaire, des veines prétrachéales; plus exceptionnellement encore celles de la fémorale, qui peuvent se compliquer d'embolie gazeuse.

Les sinus veineux de l'utérus gravide ouvrent à l'air une autre porte, qui lui permet de pénétrer dans le système circulatoire. Les observations que Olshausen avait réunies dans son mémoire de 1864 en donnaient la preuve suffisante. Celles qu'ont publiées ultérieurement Kesmarsky (1898), Stande, Kramer [2], Heuck [3], ne laissent plus subsister aucun doute. Dans les cas relatés par Heuck, l'accident a compliqué des placenta prævia ayant nécessité l'emploi de manœuvres d'extraction; et Freudenberg [4] a cru pouvoir, en pareille circonstance, expliquer l'introduction de l'air dans les vaisseaux utérins par l'écoulement trop rapide du liquide amniotique. A ce sujet, il est intéressant de rapprocher des observations de Heuck et de Freudenberg celles publiées par Perkins [5] où l'embolie gazeuse succède à des manœuvres abortives ayant laissé le placenta partiellement adhérent et les sinus béants.

L'injection intra-utérine, elle aussi, semble avoir été coupable de quelques cas d'embolie gazeuse, et cela qu'elle ait été employée pour provoquer l'expulsion de l'œuf (douche de Kiwisch), qu'on l'ait, au contraire, pratiquée après l'accouchement (Tarnier) [6]. Dans cette dernière alternative, lorsque la poche des eaux est rompue dès longtemps, que l'enfant est mort, il est fort possible que ce soient les gaz fournis par un commencement de putréfaction qui pénètrent dans les vaisseaux.

Dans certains états morbides de la matrice, les veines utérines peuvent

(1) Bérard, *Arch. gén. de méd.*, 1830.
(2) Kramer, Ueber den Lufteintritt in die Venen des Uterus bei placenta praevia. *Zeitschr. für Geburtsh. u. Gynäk.*, XIV, 2.
(3) Heuck. *Zeitschrift f. Geburtshilfe u. Gynäkol.* Bd. XXVIII, p. 137.
(4) Freudenberg, *Centralblatt für Gyn.*, 1894, p. 479.
(5) Perkins, *Boston med. and Surg. Journ.*, 18 et 25 février 1897.
(6) Tarnier, De l'asepsie et de l'antisepsie en obstétrique. Paris, 1894.

[*A. MAYOR.*]

acquérir des caractères anatomiques assez semblables à ceux qu'elles présentent au cours de la grossesse. C'est ce qui a permis, sans doute, à l'embolie gazeuse de se produire entre les mains de Stofella dans un cas de cancer utérin, puis, sous les yeux de Biermer[1], au cours de l'énucléation d'un myome.

Enfin, les gaz du tube digestif peuvent entrer dans les vaisseaux au niveau de la plaie de rupture d'un ulcère rond de l'estomac. Jürgensen[2] a publié l'observation d'un accident de ce genre où, même avant la mort, la présence du gaz avait pu être reconnue en divers points du système circulatoire. Cornil et Babès[3] citent également un cas de perforation de l'estomac, où les lésions secondaires observées à l'autopsie leur ont fait supposer que les gaz digestifs avaient pénétré dans la circulation pendant la vie.

Quant à cette opinion soutenue devant l'*American pediatric Society* (1896) par Seibert et Schwytzer, que la mort rapide qui succède parfois à certaines injections hypodermiques pourrait être due à la pénétration d'air dans les veines, les expériences nombreuses déjà pratiquées sur les animaux pour étudier la mort par embolie gazeuze, comme celles que répéta Mac Clintock[4] à l'occasion de cette communication, en démontrent surabondamment la puérilité.

Mais nous avons à signaler ici un processus bien différent par lequel l'air atmosphérique peut, à un moment donné, se rencontrer en divers départements de l'arbre circulatoire. Les individus qui travaillent sous de fortes pressions, dans ces caissons métalliques, par exemple, qui servent à établir les fondations des ponts, sont sujets à des accidents dus à des embolies d'un ordre spécial, et sur lesquelles Paul Bert avait attiré l'attention. Pendant le séjour sous pression, le sang dissout, selon les lois physiques, une certaine quantité d'air, qui, lorsque le travailleur revient à l'air libre, récupère l'état gazeux et s'embolise çà et là sous forme de bulles extrêmement fines. Au niveau des capillaires pulmonaires l'oxygène est rapidement chassé : il n'en est pas de même de l'azote qui diffuse plus difficilement vers la cavité alvéolaire.

B. — *Embolies autogènes.* — L'embolus inerte, qui prend naissance à l'intérieur même du système circulatoire, peut être fourni soit par la coagulation du sang, soit par les résultats de l'inflammation de la tunique interne des vaisseaux ou du cœur, soit enfin par les cellules sanguines altérées.

Dans le premier cas, il s'agit de caillots de thrombose, ou bien de la substance puriforme qui résulte de leur dégénérescence.

Dans le deuxième cas, ce qui représente l'embolus ce sont des débris

(1) Biermer, Un cas d'embolie aérienne à la suite de l'énucléation d'un myome. *Centralbl. f. Gynäkol.*, 7 mars 1896.

(2) Jürgensen, Air dans le sang à la suite d'ulcération gastrique. *Deutsches Arch. für klin. Med.*, XLI, p. 569.

(3) Cornil et Babès, Les bactéries.

(4) Mac Clintock, *Journ. of Americ. med. Associations*, 27 févr. 1897

résultant de l'altération athéromateuse des grosses artères (plaques calcifiées, bouillie athéromateuse) ou bien les produits de l'évolution d'une endocardite (fragments détachés de végétations ou de valvules).

En troisième lieu enfin, dans diverses conditions, les éléments cellulaires du sang constituent eux-mêmes le matériel d'embolies microscopiques : tels les globules détruits par la brûlure ou la gelure, et saisis dans les petites coagulations par précipitation décrites par Hayem; telles aussi les masses pigmentaires que l'on observe dans diverses maladies, dans la malaria surtout. Ici cependant, selon Recklinghausen, on ne se trouverait point dans les conditions vraies de l'embolie : car, dit-il, ces masses seraient trop peu volumineuses pour s'arrêter dans les vaisseaux du foie ou du cerveau si ces vaisseaux n'étaient préalablement altérés. La distinction pourrait mettre en question non seulement l'embolie pigmentaire, mais encore presque toute la série des embolies microscopiques animées. Elle nous paraît un peu subtile d'ailleurs.

Des cristaux d'acide margarique ont été observés par Felz, faisant embolie dans un cas d'ictère grave. Enfin il nous semblerait logique de rapprocher des embolies précédentes les masses hyalines que Manasse [1] a rencontrées dans les vaisseaux du cerveau (artérioles et capillaires) chez des individus ayant succombé à des infections aiguës. Ces gouttes allongées qui, douées des réactions de la fibrine, résulteraient de l'altération des globules blancs [2], il les considère, il est vrai, comme des thromboses capillaires. Mais n'est-ce point ici le lieu de rappeler que, dans les mêmes circonstances, Bastian a décrit des embolies leucocytaires, auxquelles il attribuait les accidents cérébraux des affections typhoïdes? Ce pourrait bien être là deux variétés, ou deux stades, du même phénomène anatomique.

II. **Embolies animées.** — Les éléments doués d'activité vitale qui peuvent s'emboliser dans notre système circulatoire sont empruntés tantôt à notre propre organisme, tantôt à des organismes étrangers : il s'agit, dans ce dernier cas, de parasites animaux ou végétaux, dont les plus nombreux de beaucoup sont ceux auxquels Sédillot a proposé de donner le nom de microbes.

A. — Les cellules isolées ou agrégées qui sont arrachées d'un point quelconque de notre corps et qui viennent faire embolie dans les branches terminales de nos vaisseaux sont parfois normales d'aspect; le plus souvent elles sont déviées dans leur développement et constituent alors les éléments des néoplasmes.

Dans la première catégorie rentrent ces cas, excessivement rares, où un traumatisme peut être le point de départ d'une embolie d'un certain volume. On a vu, par exemple, le foie ayant été déchiré (par tamponne-

(1) P. Manasse, Ueber hyaline Ballen und Thromben in den Gehirngefässen bei acuten Infectionskrankheiten. *Virch. Arch.*, vol. CXXX, p. 117.
(2) Voy. Thrombose, p. 342. Note sur la transformation hyaline des thrombus.

ment de wagon ou par coup de feu), des fragments de cet organe être projetés dans le cœur droit, l'artère pulmonaire et même, chez un sujet où le trou de Botal persistait, jusque dans le cœur gauche et l'artère rénale [1].

Mais il est plus intéressant, et au premier abord plus étonnant, de voir combien souvent des cellules isolées, ou de faibles agrégats cellulaires, se détachent de nos parenchymes pour pénétrer dans l'arbre circulatoire et se laisser projeter dans les artérioles ou les capillaires. Le premier cas de ce genre semble avoir été signalé par Turner. Il s'agissait d'embolies de cellules hépatiques survenues au cours d'une cirrhose.

Cette notion de l'embolie de cellules parenchymateuses, affirmée par Jurgens en 1886, est devenue plus courante dans ces dernières années. Schmorl [2], puis Klebs, Recklinghausen, Lubarsch, ont montré, dans l'éclampsie puerpérale, les cellules hépatiques d'une part, de grandes cellules placentaires d'autre part, traversant le cœur droit pour aller échouer dans le poumon et même au delà. Lubarsch, encore, a vu les cellules de la moelle des os faire embolie à la suite d'opérations portant sur le fémur, ou de caries tuberculeuses des articulations. Aschoff [3], au cours de certaines maladies inflammatoires, à la suite de brûlures ou d'intoxications, a rencontré, dans les capillaires pulmonaires, de grandes cellules à noyau mûriforme provenant de la moelle des os. Tout récemment, Charrin et Levaditi [4], chez une malade qui avait succombé à la fièvre typhoïde, ont constaté dans les capillaires du myocarde des cellules chargées de graisse, et dans ceux du poumon, à côté des mêmes éléments, des fragments de fibre musculaire cardiaque. Rappelons enfin, notion bien antérieure, les leucocytes, qui, dans la leucocytémie, s'accumulent dans les capillaires, au point même de les rompre; ou bien qui, selon Bastian, comme nous le disions plus haut, s'arrêtent dans les petits vaisseaux cérébraux au cours des affections typhoïdes.

La pathogénie de ces embolies diverses a été indiquée, diversement aussi, suivant les circonstances dans lesquelles on les a rencontrées. Ce sont les causes mécaniques qu'on a invoquées tout d'abord et presque exclusivement. Elles expliquaient facilement l'embolie dans les cas de lésions osseuses (Lubarsch), de traumatismes du foie (Zenker, Schmorl, Hess); et les expériences de Maximov [5], qui montrent chez la lapine l'absence de toute embolie pulmonaire d'origine placentaire à l'état

(1) Zenker, Ein Fall von Schussverletzung der Leber. *Deutsches Archiv für klin. Medicin.* XLII, p. 505. — Schmorl, Zwei Fälle von Leberruptur mit embolischer Verschleppung von Lebergewebe. *Deutsches Archiv für klin. Med.*, XLII, p. 499.

(2) Schmorl, Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Puerper.-Eclampsie. Leipzig, 1893.

(3) Aschoff, Ueber capilläre Embolie von riesenkernhaltigen Zellen. *Virchow's Archiv.* vol. CXXXIV, p. 11.

(4) Charrin et Levaditi, Embolies formées par des cellules musculaires. Société de biologie, 8 juillet 1899.

(5) Al. Maximov, Zur Lehre der Parenchymzellenembolie der Lungenarterie. *Virchow's Archiv f. Path. u. Phys.*, Bd. CLI, p. 297.

normal, la présence constante de ces embolies lorsqu'on a malaxé les renflements utérins, semblaient favorables à ce mode d'interprétation. D'autant plus que le même auteur avait provoqué l'embolie de cellules du foie, et même de fragments de tissu hépatique, par la malaxation du viscère ; qu'il avait obtenu celle d'éléments de la moelle osseuse, et même d'une fine esquille d'os, par la fracture, la trituration des os de la base du crâne ou des extrémités. Néanmoins Lubarsch ([1]) proteste que le traumatisme ne peut être la cause unique de ces embolies cellulaires : car, tandis que les chutes d'un lieu élevé ne les produiront pas toujours, l'injection dans les vaisseaux d'une émulsion cellulaire quelconque fera apparaître dans les capillaires pulmonaires, à côté des éléments injectés eux-mêmes, les larges cellules de la moelle osseuse. D'ailleurs, Aschoff avait amené l'embolie d'éléments à noyaux mûriformes, en injectant, dans la circulation, des substances capables de provoquer la leucocytose ; Arnold l'avait observée sur les animaux chez lesquels il provoquait la dyspnée ; Romanoff l'a retrouvée au cours de ses expériences sur le chlorate de potasse ; Charrin et Levaditi, nous venons de le voir, signalent des embolies parenchymateuses secondaires à une infection. C'est ici le lieu de rappeler l'origine, bien probablement toxique, des lésions du foie des éclamptiques, lésions qui semblent être la raison des embolies de cellules hépatiques qu'on rencontre chez ces malades. En résumé, l'embolie expérimentale, l'injection de substances irritantes, l'accumulation dans le sang de certains poisons (acide carbonique, chlorate de potasse, poisons organiques) semblent, ainsi que s'expriment Charrin et Levaditi au sujet de leur observation, déterminer une sorte de dissociation, de dislocation des éléments constituants des organes, dislocation suivie de leur pénétration dans les ramuscules vasculaires.

A la *seconde catégorie des embolies animées autositaires* appartiennent les cellules des néoplasmes, qui pénètrent dans le système circulatoire soit isolées, et par le fait de leurs mouvements amœboïdes (comme le veut Waldeyer en ce qui concerne l'épithélioma métatypique), soit, au contraire, agminées, formant ces bourgeons que certaines tumeurs, les sarcomes par exemple, ont une tendance marquée à envoyer dans les vaisseaux. Entraînés par le courant sanguin qui les a recueillis directement ou qui les a reçus du système lymphatique, ces éléments morbides vont s'emboliser au loin, pour devenir le centre de développement de nodules secondaires, et contribuer à la diffusion de la néoplasie.

B. — Parmi les *embolies vivantes tirant leur origine d'organismes étrangers*, la plus anciennement connue est celle que produit l'embryon hexacanthe du ténia. Quittant l'intestin pour pénétrer dans les radicules de la veine porte, il est transporté, par le courant sanguin, dans le foie où, le plus souvent, il se fixe, mais qu'il peut aussi traverser simplement pour atteindre le champ de la circulation générale. Très probablement alors, il ne s'arrête plus que lorsqu'il rencontre une région où la circulation

([1]) LUBARSCH, *Ibidem*, p. 546.

locale a été modifiée par quelque accident antérieur : c'est du moins ce que semblerait prouver le fait que, lorsqu'il s'établit dans les os, il affecte une prédilection remarquable pour les anciens foyers de fracture.

D'autres organismes animaux, la trichine par exemple, ou bien les larves ou les œufs des douves, de la *bilharzia hæmatobia*, des strongles, des filaires(¹) se rencontrent également, embolisés dans les réseaux vasculaires des animaux ou de l'homme, et y déterminent des lésions d'ordre divers, que nous aurons à étudier ultérieurement.

Mais des êtres vivants notablement moins élevés dans l'échelle peuvent aussi être la source d'embolie : tel le protozoaire producteur de la dysenterie, variété amibienne, lequel a été rencontré par Koch et son élève Kartulis, dans les abcès du foie consécutif à cette maladie ; tels aussi certains végétaux inférieurs : l'actinomyces (*Nocardia bovis*), des cladothrix, les aspergillus, l'oïdium albicans, le mucor corymbifère, quelques levures ; tels encore nombre de ces éléments microscopiques appartenant au monde des microbes.

Des maladies microbiennes, la pyoémie est l'une des premières où l'on ait fait intervenir le processus de l'embolie. Ce processus, pour Virchow, entrait en jeu dans la formation de l'abcès métastatique, dont les éléments primitifs étaient tirés d'un thrombus septique : la théorie était juste ; mais l'exposé pathogénique de l'accident restait incomplet. Les études modernes ont démontré que ce n'est point le globule de pus, encore moins les débris de thrombus, qui constituent constamment le corps embolisé ; le microbe qu'ils charrient peut aussi, seul et nu, pénétrer dans le système vasculaire sanguin pour devenir le point de départ de l'abcès ; et l'on s'explique ainsi comment des germes de purulence qui, par le fait de leur origine, devaient fatalement avoir traversé le poumon avant d'être arrivés au viscère où ils avaient produit la métastase, l'aient pu faire sans laisser trace de ce passage. On comprenait difficilement autrefois ces leucocytes, que n'arrêtaient pas toujours les capillaires pulmonaires et que retenaient ceux de la circulation générale. Et c'était une objection grave à la théorie de Virchow.

Je n'ai pas à rappeler ici quels peuvent être les modes divers de l'introduction des pyogènes dans notre circulation. Du reste ce ne sont point eux seulement dont on a retrouvé les colonies fixées en diverses régions de notre réseau vasculaire et déterminant dans nos organes des lésions d'ordres variables. Qu'il me suffise de citer en passant le pneumocoque, le bacille d'Eberth, celui du charbon, de l'œdème malin, etc., etc. : puis le coli-bacille, qui en plus d'une occasion se dissémine par la voie des vaisseaux, à la suite de la herniotomie par exemple, où il produit, comme l'a démontré Levy, des accidents pulmonaires qu'on avait tenté, à tort, d'expliquer par des embolies massives provenant des veines mésaraïques. Quant au gonocoque, au tétragène, au bacille pyocyanique, c'est plus excep-

(¹) Voy. t. II de ce traité : *Les parasites animaux*, par R. Blanchard.

tionnellement qu'ils deviennent, par dissémination embolique, agents d'infection générale.

Parmi les microbes générateurs d'affections chroniques, le plus disposé à agir par embolie sanguine est certainement celui de la tuberculose. Ce n'est pas d'aujourd'hui que la granulie est une maladie vasculaire. Virchow, Cornil, Rindfleisch ont dès longtemps établi que le tubercule miliaire se développe habituellement autour des vaisseaux. Une fois le bacille de Koch connu et facile à déceler, on a constaté sa présence dans les vaisseaux eux-mêmes. Cornil (¹) l'a rencontré dans un cas de tuberculose méningée; Benda, dans une thrombose des veines rénales; Weichselbaum, dans les gros vaisseaux pulmonaires et le cœur gauche; enfin, dans un rein envahi par la tuberculose, Durand-Fardel a trouvé dans les capillaires de véritables embolies de bacilles (²). Les travaux ultérieurs n'ont fait que confirmer ces premières découvertes. Ils ont démontré que, pour la tuberculose, comme pour d'autres maladies chroniques, si la diffusion par la voie lymphatique est fréquente, celle par la voie sanguine a une importance au moins égale. Dans ce cas, l'origine de l'embolie a été attribuée à l'ulcération de tubercules des parois vasculaires (Weigert), ou bien à l'ouverture d'un foyer tuberculeux dans un gros vaisseau; car on a remarqué que les individus qui succombent à la granulie présentent, dans l'immense majorité des cas, d'anciens nodules caséeux : la granulie consécutive aux hémoptysies (granulie hématogène), devenait dès lors aisée à interpréter. Mais la preuve de cette théorie n'est pas facile à donner; il n'arrive pas toujours, loin de là, que l'on puisse, ainsi que Ditrich, retrouver, comme origine d'une bacillose généralisée, l'ouverture dans l'aorte d'un ganglion tuberculeux du médiastin.

Les bacilles de la morve, de la lèpre, semblent également choisir la voie sanguine comme procédé de diffusion.

Il est un caractère commun à toutes ces embolies animées microscopiques, un caractère que nous avons déjà noté à propos de l'embryon hexacanthe du ténia : c'est *leur tendance à coloniser là où le cours du sang languit, se ralentit.* De là la prédilection qu'ils affectent pour certains organes, cette prédilection qui se marque si nettement pour le foie, par exemple, dans la pyohémie. De là aussi leur tendance à choisir comme point d'arrêt les parties du corps qui ont été le siège de lésions antérieures, ou bien celles où la circulation se trouve accidentellement troublée, le rein, par exemple, chez les accouchées. Du reste, cette propriété de l'embolie parasitaire, il est facile de la vérifier par l'expérience, cette expérience ancienne déjà, qui consiste à troubler par avance la circulation de l'organe sur lequel on veut fixer l'action de microbes que l'on injecte ultérieurement dans le système vasculaire. Il nous arrive de la répéter chez l'homme, soit accidentellement, soit de propos délibéré et

(¹) CORNIL et BABÈS, Les bactéries.
(²) MARFAN, art. PHTISIE PULMONAIRE. *Traité de méd. de Charcot, Bouchard et Brissaud.*

[A. MAYOR.]

- **EMBOLIES**
  - **Inanimées ou inertes.**
    - *Exogènes.*
      - Solides.
        - Embolies expérimentales (fragments de caoutchouc, débris organiques, boulettes de cire, poudres inertes, etc.).
        - Embolies d'origine traumatique (pénétration d'une balle dans les voies circulatoires).
      - Liquides.
        - Embolies mercurielles expérimentales.
        - Embolies graisseuses.
          - Fractures, opérations, inflammation ou congestion de la moelle des os.
          - Traumatismes ou inflammations du tissu cellulaire (contusion, arrachement, ablation de lipomes, brûlures étendues, abcès).
          - Lésions des centres nerveux.
          - Infections, intoxications.
          - Injections sous-cutanées thérapeutiques ou expérimentales.
      - Gazeuses.
        - Air atmosphérique.
          - Plaies veineuses.
          - Sinus utérins (placenta prævia, injections intra-utérines, etc.).
          - Gaz dissous dans le sang et mis en liberté par la décompression.
        - Gaz dus à la putréfaction du fœtus (?) et pénétrant par les sinus utérins.
        - Gaz de l'estomac, pénétrant en cas de rupture d'un ulcère.
    - *Autogènes.*
      - Dues aux altérations cardio-vasculaires.
        - Phlébites. Thromboses.
          - Fragments de caillots.
          - Détritus puriforme.
        - Artérites.
          - Débris de thromboses artérielles, caillots des anévrysmes, etc.
          - Athérome, plaques calcaires, bouillie athéromateuse.
        - Endocardites.
          - Coagula, débris de végétations ou de valvules.
      - Dues aux altérations des éléments du sang.
        - Globules altérés dans les brûlures, les gelures.
        - Boules hyalines de Manassé.
        - Pigments (malaria, etc.).
        - Embolie cristalline de Felz.
  - **Animées ou actives.**
    - *Issues de l'organisme atteint* (*autositaires*).
      - Cellules normales isolées ou agrégées.
        - Fragments de tissus (traumatismes du foie).
        - Cellules parenchymateuses.
          - Foie.
          - Placenta.
          - Moelle osseuse.
          - Myocarde.
        - Leucocytes.
          - Leucocythémie.
          - Affections typhoïdes (Bastian).
      - Cellules ou masses néoplasiques.
    - *Étrangères à l'organisme atteint* (*parasitaires*).
      - Animaux.
        - Embryons, œufs ou larves des :
          - Ténias.
          - Trichines.
          - Douves.
          - Strongles.
          - Filaires.
      - Végétaux.
        - Amibes.
        - Actinomyces.
        - Cladothrix.
        - Aspergillus.
        - Oïdium.
        - Mucor, etc.
      - Microbes.
        - Pyohémie, pyogènes divers.
        - Coli-bacille, etc.
        - Agents spécifiques des
          - Affections aiguës.
            - Pneumocoque.
            - Bacille de Eberth.
            - Charbon.
            - Œdème malin. etc.
          - Affections chroniques.
            - Tuberculose.
            - Lèpre.
            - Morve.

dans un but thérapeutique, lorsque, au cours d'une infection, nous injectons sous la peau un liquide irritant et que nous voyons, au point d'injection, se développer un abcès, qui parfois sera stérile mais représentera, parfois aussi, une culture pure du microbe pathogène.

Cette loi, en quelque sorte biologique, qui détermine le point de fixation des embolies actives, peut être mise en parallèle avec la loi physique qui règle celui des embolies inertes; et lorsqu'il s'agit des affections microbiennes, elle explique bien souvent ce phénomène connu depuis longtemps: la prédilection de la maladie pour le *locus minoris resistenciæ*.

Nous pouvons donc résumer les causes de l'embolie suivant leur nature, dans le tableau ci-contre.

CHAPITRE III

LÉSIONS CONSÉCUTIVES A L EMBOLIE

Maintenant que nous connaissons les diverses causes de l'embolie, il nous reste à étudier les lésions qui en sont la suite. Comme nous l'avons fait pressentir, ces lésions varieront, suivant que l'embolus, arrivé au terme de sa course, agira simplement par sa masse, ou qu'il sera doué d'activité vitale.

I. **Lésions produites par les embolies inertes.** — Ici l'anatomie et la physiologie pathologiques du processus offrent des différences sensibles, suivant que le vaisseau oblitéré est d'un certain calibre, ou bien, au contraire, qu'il appartient aux ramuscules terminaux de l'arbre circulatoire. C'est dire qu'il y a intérêt à diviser notre étude selon que le corps embolisé ne peut dépasser les vaisseaux gros ou moyens, et qu'il est, par conséquent, visible à l'œil nu; ou bien qu'il appartient, au contraire, à la catégorie des objets microscopiques capables d'être entraînés jusqu'aux plus fines artérioles ou jusqu'au réseau capillaire.

A. Corps embolisés reconnaissables a l'œil nu. — Lorsqu'il s'agit d'embolies facilement visibles, il arrive parfois que l'étude anatomique de la lésion est fort limitée par ce fait que l'oblitération a porté sur des artères dont la suppression ne permet pas la survie de l'individu. Tel est le cas lorsque de petites coagulations viennent se loger dans les artérioles du bulbe; ou bien lorsqu'une des coronaires s'oblitérant brusquement, la mort survient par le mécanisme qu'a fixé récemment Kronecker[1]. Tel est le cas, plus fréquemment, lorsque des embolies massives aboutissent

[1] Kronecker, *Congress f. innere Medicin.* Berlin, 10 juin 1897.

au cœur droit, ou dans le tronc et les branches principales de l'artère pulmonaire. C'est alors par anémie cérébrale, comme l'a démontré Panum (¹), ce n'est point par asphyxie sanguine, que l'arrêt de la circulation amène l'issue fatale. Quelquefois cependant, on serait tenté, pour expliquer la mort, d'invoquer plutôt le mécanisme supposé par Raymond (²), qui fait intervenir un réflexe parti de l'endocarde ou de l'endartère, et déterminant la syncope terminale précédée, ou non, d'une courte période d'absolu dérèglement du cœur. C'est ainsi, dit-il, qu'on peut, à l'autopsie, retrouver des caillots migrateurs arrêtés dans les cavités cardiaques; non, le plus souvent, qu'ils y aient été retenus par quelque cordage valvulaire, mais parce que la mort est venue surprendre l'organe central de la circulation avant qu'il ait eu le temps de se débarrasser du corps étranger aux dépens de l'artère pulmonaire.

C'est dans ces circonstances que l'on peut facilement vérifier la nature embolique du caillot intravasculaire. Il a conservé, en effet, avec une netteté parfaite, sa surface de cassure qui viendra s'adapter sans difficulté au caillot fixe dont il s'est séparé.

D'autre part, le tissu que nourrissait le tronc oblitéré n'a subi aucune altération.

Mais, dans la plupart des cas, il n'en est pas ainsi : la mort ne suit pas de si près l'accident, et une série de modifications a le temps de s'établir :

1° Dans le vaisseau siège de l'embolie;

2° Dans la région qu'irriguait l'artère désormais oblitérée.

1° *Altérations vasculaires et intravasculaires.* — En général, l'embolus fixé dans un vaisseau n'en détermine pas, dès l'abord, l'occlusion totale. A cheval sur un éperon vasculaire, pelotonné dans un rameau plus volumineux que celui dans lequel il a pris naissance, ou bien simplement étendu dans la longueur d'une branche artérielle, il laisse, jusqu'à un certain degré, et grâce à ses inégalités, passage au courant sanguin. Aussi ne tarde-t-il pas à être enrobé par un caillot de nouvelle formation (*thrombose secondaire*), dont la couleur varie suivant, qu'à côté de l'embolus, le passage du sang est resté plus ou moins facile. Arnold (³) a vu les fragments de grain de froment qu'il avait introduits dans la circulation, s'entourer, après s'être embolisés, d'une couche de globules blancs où se retrouvaient aussi des plaquettes et les autres éléments constitutifs de la coagulation sanguine à son début. Une fois cette première assise formée, le processus de thrombose se continue tel que nous l'avons étudié plus haut, de telle façon que le caillot s'accroissant, achève enfin l'oblitération du vaisseau. L'importance, très variable, de ce caillot secondaire reste

(¹) Panum, Experim. Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Embolie, Transfusion und Blutmenge. Berlin, 1864.

(²) F. Raymond, art. Embolie, *Dict. encycl. des sc. méd.*

(³) Julius Arnold, Ueber die Geschicke der Leucocyten bei der Fremdkörperembolie. *Virch. Arch.*, vol. CXXXIII, p. 1.

en rapport avec les circonstances qui font varier la coagulabilité du sang.

Les choses peuvent se borner là; car, pour n'être pas subite, la mort n'est souvent différée que de quelques heures, la valeur fonctionnelle du vaisseau atteint étant trop considérable pour permettre une plus longue survie.

D'autres fois, au contraire, le malade résiste, et le caillot de thrombose secondaire, enrobant le corps migrateur, détermine du côté des parois de l'artère les mêmes phénomènes que nous avons décrits dans le chapitre précédent (thrombose), phénomènes réactionnels qui aboutissent à l'organisation du caillot, à sa vascularisation, à sa résorption partielle, ou, au contraire, à sa désagrégation. Et ces caractères de l'artérite secondaire à l'embolie sont si semblables à ceux de la thrombose consécutive à l'artérite, qu'après un certain temps il devient impossible d'établir un diagnostic anatomique.

Mais, parmi les altérations des parois vasculaires consécutives à l'embolie, il en est une qui offre un intérêt tout spécial. Je veux parler de la formation d'anévrysmes que Ogle [1] avait le premier signalée et dont Ponfick a cru trouver l'explication dans un véritable traumatisme de la tunique interne. Pour cet auteur, les emboles durs, calcaires, seraient seuls capables d'engendrer l'ectasie artérielle, cela en déchirant la tunique interne contre laquelle les projetterait le courant sanguin. A l'encontre de cette opinion trop exclusive, Selter [2], un élève de Zahn, a prouvé que dans certaines conditions spéciales, la pression peut, sous l'influence de l'oblitération embolique d'une artère, s'élever assez brusquement en amont de l'obstacle pour déterminer la rupture de la tunique interne.

Enfin, à côté des procédés mécaniques, les processus vitaux ont été invoqués pour expliquer l'anévrysme par embolie. Il est certain que la transformation fibreuse des tuniques d'une artère qui succède à la présence d'un caillot dans la lumière de celle-ci, est faite pour affaiblir leur force de résistance à la pression sanguine; et l'on conçoit que, si la circulation vient à se rétablir au niveau d'une région ainsi altérée, la paroi du vaisseau puisse céder et se dilater en forme de poche. C'est là l'explication qu'ont invoquée Goodhard, Newton Pitt [3], et qui vaudrait surtout, au moins pour le premier de ces auteurs, en ce qui concerne les embolies infectieuses [4].

Cette dilatation anévrysmale de l'artère oblitérée par embolie est un accident qui paraît rare relativement, mais dont des observations nombreuses mettent la réalité hors de doute.

(1) Voy. Eppinger, *Arch. für klin. Chir.*, 1887, vol. XXXV, p. 58.

(2) P. Selter, Ein Aneurysma der Milzarterie, entstanden in Folge einer, durch Embolie, hervorgerufenen Blutdrucksteigerung. *Virchow's Arch.*, vol. CXXXIV, p. 189.

(3) Newton Pitt, *Brit. med. Journal*, 1890, p. 827; rap. in *Revue des sciences médicales*, vol. XXVI, p. 512.

(4) Voy. aussi les observations de Marchiafava et Mariotti (*Riforma medica*, 27 août 1887); de Pel (*Zeitschr. f. klin. Med.*, 1887, p. 527), et celles de Eppinger (*Loc. cit.*).

[*A. Mayor.*]

2° *Altérations dans le domaine du vaisseau où siège l'embolie.* — De même que la mort peut être trop prompte pour qu'il se soit manifesté la moindre modification dans la structure des parois artérielles, de même aussi, elle peut survenir avant que les tissus irrigués par l'artère siège de l'embolie, aient pu présenter d'autre changement d'aspect anatomique que ceux qui résultent d'une anémie plus ou moins profonde.

Mais si la survie est suffisante, il s'établit bientôt une série d'altérations qui méritent d'être étudiées de près.

A la courte phase d'anémie qui résulte de l'oblitération embolique de l'artère, succède bientôt une congestion accompagnée d'hémorragie interstitielle. Cette congestion amène, dans les régions dont elle est le siège, des modifications qui varient suivant que l'on considère les tissus qui sont à l'abri de l'influence directe des agents extérieurs et qui ne sont, pour ainsi dire, en communication avec le dehors que par l'intermédiaire du sang, ou ceux, au contraire, qui se trouvent en contact plus ou moins immédiat avec notre milieu ambiant. Dans cette seconde catégorie, rentrent la peau et diverses muqueuses, celles des voies digestives particulièrement, à la surface desquelles les ingesta apportent les agents vivants qui peuvent venir imprimer un caractère spécial aux processus secondaires de l'embolie. Au premier groupe, par contre, appartiennent la plupart de nos viscères et de nos tissus.

Dans cette classification, il semblerait que le poumon dût être rangé à côté de la peau et des muqueuses. L'expérience montre qu'il n'en est rien ; et si l'on réfléchit un instant au pouvoir stérilisant des ramifications des voies aériennes, on comprendra que le tissu pulmonaire réagisse le plus souvent vis-à-vis de l'embolie inerte, comme le rein, par exemple, ou comme le cerveau.

Parenchymes et tissus sans rapports directs avec l'extérieur. — Dans les parenchymes, l'hémorragie dessine une masse correspondant au champ de l'artère oblitérée, variable de forme par conséquent dans nos divers organes, et dont l'aspect, aux différentes périodes de son évolution, avait fait croire autrefois à la constitution d'un tissu de nouvelle formation. C'est l'*infarctus*.

Si, d'habitude, l'infarctus dépend étroitement du processus embolie, la thrombose artérielle lui peut aussi donner naissance lorsqu'elle devient oblitérante avec quelque brusquerie. Ce fait qui se déduit de la première partie de cette étude, il est utile de le dégager ici, et de rappeler que bien souvent l'infarctus cardiaque, plus souvent encore l'infarctus pulmonaire au cours de l'asystolie, en sont des exemples.

L'infarctus récent tranche sur le fond ambiant par sa teinte spéciale, par son aspect hémorragique. C'est le ramollissement rouge de l'embolie cérébrale ou médullaire, le noyau brun de l'apoplexie pulmonaire. Toutefois si l'embolie expérimentale donne, volontiers dans les viscères, un nodule hémorragique rouge ou brun, la clinique ne réalise pas d'une

façon régulière cet aspect de la lésion. Aussi Cohnheim [1] a-t-il pu dire que les infarctus du rein et de la rate étaient pâles ou rosés à leur centre, hémorragiques à leur périphérie seulement. La chose est loin cependant d'être constante, comme il semble le croire.

La forme de l'infarctus est commandée, nous l'avons vu, par celle qu'affecte le réseau de distribution de l'artère condamnée. Elle varie, par conséquent, d'un organe à l'autre. Le foyer hémorragique, irrégulièrement arrondi dans l'épaisseur de la masse cérébrale, s'étale en plaques lorsqu'il occupe la surface des circonvolutions, tandis qu'il affecte la forme d'un cône à base périphérique dans la substance du rein, celle d'une pyramide lorsqu'il affleure la surface du poumon, et qu'il devient piriforme dans l'épaisseur de cet organe. Lorsque, par sa base, il atteint la surface des viscères, fréquemment il y fait saillie.

Le microscope fait sauter aux yeux le processus hémorragique qui caractérise l'infarctus dans son premier âge. Les globules sanguins, accumulés d'abord dans les capillaires, infiltrent bientôt les travées conjonctives de l'organe atteint. Ils dissocient les éléments nobles du viscère ou du tissu; puis, lorsqu'ils rencontrent une cavité, ils s'y précipitent, remplissant ainsi les tubuli rénaux, les alvéoles du poumon. C'est pourquoi l'infarctus pulmonaire montre, lorsqu'on le déchire, l'aspect grenu qui avait frappé Laënnec, et dont, sans le secours du microscope, il soupçonnait déjà la véritable raison d'être.

Par la suite, ce sang qui infiltre les tissus, subit les altérations obligées en pareille occurrence. En même temps, la structure de l'organe privé de ses moyens habituels de nutrition, se modifie, sous l'influence d'un processus auquel on a donné le nom de *nécrobiose*. On a voulu rappeler ainsi que ce tissu, dont la circulation a été abolie, se trouve dans des conditions qui permettent aux parties vivantes du voisinage de le tolérer, et même de lui fournir quelques éléments nécessaires à une sorte de vitalité obscure.

L'altération graduelle des éléments colorés du sang imprime, à l'infarctus, les teintes successives qui le font passer du rouge brun au jaune de moins en moins foncé, pour aboutir à la décoloration absolue. Les pigments qui infiltrent le foyer d'hémorragie interstitielle représentent les restes de la matière colorante des globules rouges. Les cellules nobles de l'organe dégénèrent, s'infiltrent de granulations protéiques ou graisseuses (formant, par exemple, dans les centres nerveux les corps de Glüge); puis elles se résorbent graduellement, et ne sont bientôt plus représentées que par quelques débris informes, isolés ou disposés par petits groupes, au milieu d'une substance vitreuse homogène, modification du squelette conjonctif du viscère. C'est alors que l'infarctus prend l'aspect d'une masse blanchâtre, ou qu'il se transforme, ainsi qu'on le voit

[1] Cohnheim, Allgemeine Pathologie.

si souvent dans les régions centrales du cerveau, en une sorte de kyste renfermant un liquide laiteux.

Tout autour du noyau d'infarctus, le parenchyme vivant, irrité, a vu ses vaisseaux se dilater et son tissu conjonctif s'épaissir, de même façon qu'il le fait au voisinage d'un corps étranger. Graduellement cette circulation qui s'établit dans la zone limite résorbe les éléments, préalablement momifiés, de la région privée de sang; ou bien elle leur apporte les matériaux nécessaires à une transformation nouvelle, à l'infiltration calcaire. Dans le premier cas, c'est une dépression d'aspect cicatriciel qui marquera, à la surface de l'organe, la place qu'occupait autrefois l'infarctus; et, dans la profondeur, cette cicatrice se prolongera sous la forme d'une bande de tissu fibreux plus ou moins irrégulière. Dans le second cas, c'est une petite masse pierreuse que l'on trouvera en lieu et place du tissu nécrobiosé.

Le noyau d'apoplexie pulmonaire subit, nous l'avons vu, les modifications habituelles aux infarctus des autres parenchymes profonds. On a prétendu néanmoins qu'il lui pouvait arriver de se transformer en foyer gangreneux, par le fait de germes apportés avec l'air inspiré. La chose mériterait d'être étudiée de nouveau. Il est certain, en tous cas, que l'infarctus constitue un terrain favorable à la pullulation de certains germes puisqu'il devient parfois le centre d'un noyau pneumonique, tandis qu'ailleurs, affleurant la plèvre, il l'enflamme et y détermine l'exsudation plastique ou séreuse.

Le tissu musculaire est rarement atteint isolément par l'embolie. En général c'est sur un membre, ou sur un segment d'un membre ischémié dans toutes ses parties constituantes, qu'on a l'occasion d'observer les lésions qu'il présente en pareil cas. Il ne paraît pas, du reste, répondre d'une façon qui diffère de celle des autres organes profonds. Lorsqu'il s'agit du muscle cardiaque toutefois, les conditions de fonctionnement toutes spéciales de l'organe, amènent l'infarctus à produire des accidents d'ordre particulier. Lorsqu'en effet, le champ ischémié est assez limité pour que le travail du cœur puisse continuer, le ramollissement de la fibre cardiaque, qui résulte de sa dégénérescence, peut permettre la rupture de l'organe, l'irruption du sang dans le péricarde, la mort subite, rapide tout au moins. Mais si la paroi musculaire ne cède pas, il peut se faire une réparation qui aboutit, en dernier terme, à la constitution d'un foyer de sclérose et même de calcification [1]. Pour R. Marie [2] la perte de résistance qui en dépend serait la cause la plus fréquente des anévrysmes partiels du cœur.

Le tissu osseux réagirait, lui, d'une façon un peu personnelle : l'oblitération de l'artère centrale d'un os entraînerait une nécrose partielle. Le séquestre osseux tend alors à s'éliminer; car il ne semble pas être toléré par l'organisme à l'égal du séquestre glandulaire.

(1) Brault, Artérites et scléroses. Paris, 1897.
(2) René Marie, L'infarctus du myocarde et ses conséquences. Thèse de Paris, 1896.

Organes en contact immédiat avec les agents extérieurs. — Les phénomènes qui, après embolie, se passent au niveau de la peau, s'étudient, en général, dans le cas où un membre entier est privé brusquement de l'apport du sang. Les extrémités sont nourries si richement que l'embolie peut souvent n'y produire que des phénomènes passagers d'anémie locale; la circulation collatérale ne tarde pas à se développer, et tout rentre graduellement dans l'ordre. Cette perfection dans les moyens défensifs de l'organisme dépasse même, semble-t-il, ce que pourrait faire attendre l'anatomie. N'a-t-on pas vu l'oblitération embolique de la partie inférieure de l'aorte abdominale supprimer, par coagulation secondaire, l'arrivée du sang dans les deux iliaques primitives et dans la fémorale gauche, sans donner d'autres symptômes que ceux que l'on aurait pu rapporter à l'oblitération de ce dernier vaisseau[1]? Mais il n'en est pas toujours ainsi. Le membre inférieur est plus ordinairement sujet à des troubles graves, soit que la circulation s'y fasse moins parfaitement, soit qu'il arrive fréquemment aux deux troncs artériels principaux de s'oblitérer simultanément, soit enfin que celui qui reste libre, étant altéré déjà, ne puisse suffire à la suppléance à laquelle il se trouve appelé. L'extrémité est alors d'une pâleur excessive, elle se refroidit, les battements artériels y sont supprimés. Bientôt, sur le fond blafard des téguments, se dessinent des taches bleuâtres œdémateuses : puis tout le membre devient le siège d'une sorte de congestion passive. Çà et là l'épiderme se soulève en bulles remplies d'une sérosité sanguinolente; sur le derme apparaissent des plaques noirâtres, sèches, dures, qui s'élargissent graduellement et confluent. Comme la peau, les tissus profonds se momifient, et bientôt, si l'on n'intervient, le sillon d'élimination apparaît, qui sépare le mort du vif. En un mot c'est la gangrène sèche qui s'établit avec les lésions histologiques qu'on lui connaît.

Si c'est la peau seulement qui a été le siège de l'arrêt de circulation, l'escarre, ainsi formée, se détache, laissant une ulcération plus ou moins large, qui généralement tend vers la réparation.

Le même phénomène peut se produire au niveau des muqueuses digestives. A l'infiltration sanguine, à l'ecchymose du début, succède la mortification, l'invasion des escarres par les microbes intestinaux ou pyogènes, l'ulcération enfin.

Cette ulcération peut se creuser au point d'amener la perforation. Quant à sa forme elle est commandée par la distribution de l'artère; elle dessine donc, à la face interne de l'intestin, un anneau plus ou moins complet; c'est la même figure qu'affectent les ulcères intestinaux par thrombose d'origine tuberculeuse.

Cet ulcère digestif se trouve être dans des conditions très particulières et qui expliquent comment sa cicatrisation est si difficile. C'est l'autodigestion qui empêche de se réparer l'ulcère duodénal de la brûlure, ulcère

(1) Charrier et Appert, Soc. anat. de Paris, nov. 1896.

que l'on peut vraisemblablement attribuer aux embolies multiples issues des thromboses par précipitation. Elle agit de même façon sur l'ulcère gastrique, qui, suivant Virchow, succéderait fréquemment à une escarre d'origine embolique et dont Buttersack attribue la fréquence chez les chlorotiques aux thrombus capillaires de nature spéciale qu'il a rencontrés chez ces malades (1). Panum, il est vrai, a pu reproduire l'ulcération gastrique en injectant, en sens inverse du courant sanguin, de la poudre de lycopode dans l'artère crurale (2). Mais il faut, nous semble-t-il, ajouter que si l'embolie peut jouer un rôle dans la constitution de certaines lésions de ce genre, il est impossible de la considérer comme la cause exclusive de l'ulcère simple de l'estomac. Je n'ai pas à expliquer ici pourquoi.

Nous disions plus haut que les conditions de rétablissement de la circulation collatérale, conditions que nous fait connaître l'anatomie, et parmi lesquelles il ne faut point omettre les anastomoses capillaires, peuvent nous faire prévoir si l'embolie amènera ou non un infarctus. Il nous faut ajouter cependant, avec Recklinghausen, qu'un grand nombre de circonstances individuelles (faiblesse cardiaque, diminution de la pression sanguine d'origines diverses, etc., etc.) jouent ici un rôle important.

L'anatomie qui divise les artères en *terminales*, *pauvrement anastomotiques* et *richement anastomotiques*, nous explique bien, il est vrai, pourquoi certains organes tels que le foie (3), la thyroïde, certaines régions, telles que la face, sont rarement, ou ne sont jamais le siège d'infarctus; elle nous explique aussi, par d'autres raisons, l'immunité de la vessie, des organes génitaux de la femme, etc. Mais elle ne nous fait pas comprendre pourquoi l'oblitération de l'iliaque primitive, de l'aorte abdominale même, a pu parfois se produire sans que se soit mortifiée toute la moitié inférieure du corps, sans qu'il soit survenu d'autres lésions que des foyers multiples et disséminés de gangrène (4). L'embolie de la rénale, une artère pauvrement anastomotique, celle du tronc de la splénique, une artère terminale celle-ci, ont pu également ne se traduire que par l'apparition d'infarctus disséminés multiples.

D'autre part, quand on compare la facilité relative avec laquelle les divers organes peuvent être atteints de nécrobiose, il faut tenir compte de

(1) Buttersack, *Loc. cit.*, p. 459.

(2) Et non dans la veine crurale comme on l'a rapporté à tort.

(3) Cohnheim explique la rareté des infarctus hépatiques par la présence des veines portes accessoires intra-hépatiques, et celle des infarctus pulmonaires par les anastomoses capillaires qui, ici, ont une telle importance qu'elles suffisent à entretenir la vitalité si le champ où la circulation est supprimée n'est pas trop vaste, ou s'il ne confine pas à la surface. Dans ce dernier cas en effet, l'une des faces de la pyramide ischémiée se trouve entièrement soustraite à cette influence bienfaisante des anastomoses capillaires; de là la fréquence si grande des infarctus superficiels du poumon relativement aux infarctus profonds de cet organe. De là aussi la difficulté qu'il y a à obtenir de vrais infarctus chez certains animaux où, sans doute, les anastomoses capillaires sont plus parfaites encore (Gsell, Ueber die Folgen der künstlichen Embolie bei Kaninchen. *Correspondenzblatt für schweizer Aerzte*, 1896, p. 512).

(4) Charrier et Appert, *Loc. cit.*

la sensibilité particulière de chacun de ces organes vis-à-vis de l'ischémie; le temps que met la circulation collatérale à se rétablir suffisamment peut dépasser celui après lequel succombent les cellules de tel tissu, tandis qu'il peut rester très en deçà de celui nécessaire pour amener la mort des éléments constitutifs de tel autre. Suivant l'âge de l'individu, suivant ses antécédents pathologiques héréditaires ou personnels, ses organes aussi résisteront plus ou moins longtemps à la privation du liquide nourricier.

Nous avons vu que ce qui caractérise à son début la lésion *infarctus* c'est l'hémorragie interstitielle. Rien, au fond, ne paraît plus paradoxal que ce fait d'un département vasculaire privé justement de l'apport du sang, et qui devient le siège d'une hémorragie.

Virchow et Rokitansky avaient expliqué la chose par la fluxion collatérale. Le réseau vasculaire, auquel son artère afférente refuse son sang, ne tarde pas à se remplir, à se gorger de celui que lui apportent les vaisseaux collatéraux. Si l'explication était exacte, l'hémorragie qui constitue le noyau d'apoplexie débuterait, en toute occasion, par la périphérie; c'est là que la lésion serait à son maximum. Or il n'en est rien.

Ranvier, lui, supposait, et c'est la théorie qu'on trouve indiquée dans la thèse de Duguet, que le vaisseau siège de l'embolie subit une dégénérescence locale qui, combinée avec l'augmentation de pression en amont du corps obturateur, l'amène à se rompre; l'hémorragie se ferait alors dans la gaine adventice.

Le trouble de la nutrition, qui atteint les parois des vaisseaux dans le département privé de sang par l'embolie, est certainement de grande importance. Cohnheim, dont la manière de voir est actuellement admise presque par tous, lui fait jouer un rôle considérable dans le processus tel qu'il le conçoit. Pour lui, la cause de l'hémorragie interstitielle réside dans le reflux du sang veineux. Celui-ci, privé de la *vis a tergo*, revient graduellement dans le territoire ischémié, et, rencontrant des vaisseaux dont les parois sont affaiblies, altérées par l'absence de sang normalement oxygéné, il en provoque la rupture; peut-être aussi les globules en franchissent-ils simplement les tuniques par diapédèse. Ce reflux, Cohnheim admet cependant qu'il peut se produire par l'intermédiaire des artères collatérales, lorsqu'elles n'apportent plus le liquide nourricier en quantité nécessaire pour rétablir une circulation suffisante. Parfois encore il se fait par l'intermédiaire de larges communications capillaires.

Ce sont ces derniers procédés qui paraissent à Recklinghausen entrer en jeu dans la règle; car, dit-il, Blessig a démontré que le plus sûr moyen de produire un infarctus est de lier simultanément la veine et l'artère.

Enfin il y a lieu de tenir compte, dans l'explication de la diapédèse, non seulement de l'altération matérielle des parois, mais aussi des troubles vaso-moteurs intenses qui succèdent à l'embolie.

Quelle que soit la valeur de l'objection de Recklinghausen, il n'en reste

pas moins acquis que le processus pathogénique de cette lésion paradoxale qui constitue l'infarctus dépend de deux facteurs :

1° Des troubles matériels et fonctionnels que l'ischémie d'origine embolique détermine dans les parois des vaisseaux de la région atteinte;

2° De l'arrivée, dans ces vaisseaux altérés, d'un sang qui reflue de leurs veines émissaires, ou qui leur est fourni soit par leurs artères collatérales, soit par les réseaux capillaires avec lesquels ils se trouvent en continuité.

B. Corps embolisés de calibre microscopique. — Nous pouvons adopter ici les mêmes divisions que nous avons choisies pour les embolies de volume. Nous classerons les accidents produits sous deux chefs, selon que le champ embolisé est d'étendue et d'importance telle que la survie soit impossible, ou que, au contraire, l'organisme ait le temps de réagir et, par conséquent, les lésions consécutives celui d'apparaître.

Le premier possible serait l'analogue des embolies bulbaires ou des embolies massives du poumon; dans ce dernier cas, le champ de la petite circulation, au lieu d'être limité par la suppression d'un gros rameau, le serait par celle d'une infinité de ramuscules.

Le second possible répondrait aux embolies moyennes, à celles qui nous ont permis d'étudier l'infarctus, c'est-à-dire le processus de réaction de l'organisme.

Les accidents de la première catégorie sont en général réalisés par l'entrée de l'air dans les veines. L'anatomie pathologique montre, en ce cas, le réseau capillaire injecté d'une infinité de bulles plus ou moins volumineuses qui dessinent les subdivisions des vaisseaux où elles se sont logées. Du poumon, cet air peut pénétrer jusque dans les capillaires de la grande circulation. Mais là se bornent les lésions : l'organisme n'a point le temps de réagir. Et, de même que nous avons vu Panum démontrer pour l'embolie pulmonaire massive que la mort était due à l'insuffisance de l'apport du sang au cerveau, de même ici l'asphyxie qui résulte de la suppression d'une partie du réseau capillaire a paru ne pouvoir expliquer la marche si connue des phénomènes mortels. Mercier avait déjà, s'appuyant sur les expériences de Poiseuille, invoqué l'arrêt de circulation produit par les innombrables bulles gazeuses qu'immobilise presque entièrement la capillarité des canaux où elles sont projetées. Cet arrêt de circulation trouble le régime d'équilibre de tension sous lequel bat le cœur, au point de devenir incompatible avec la continuation du fonctionnement de cet organe. Plus tard, Vulpian avait incriminé l'embolie bulbaire due au passage de l'air dans la grande circulation. Son élève Couty [1] a démontré, qu'au fond, ce n'est pas l'embolie elle-même qui cause ici la mort, mais bien la distension du cœur droit par l'air. Ce gaz, mélangé au sang, forme une masse spumeuse compressible, qui cède sans fuir

[1] Couty, Étude expérimentale sur l'entrée de l'air dans les veines et les gaz intravasculaires. Thèse de Paris, 1875.

devant l'effort du muscle cardiaque, rendant cet effort inefficace même à l'égard du sang liquide qui pénètre encore dans les cavités du cœur. De cette façon la circulation se trouve aussi sûrement interrompue qu'elle le serait par une embolie massive de la pulmonaire, et la mort s'ensuit par le procédé indiqué par Panum.

Cette théorie se trouve vérifiée par l'expérience de Begouin[1] qui, retirant, par ponction du ventricule droit, l'air insufflé dans les veines du chien ou du lapin, voit l'animal revenir à la vie alors qu'il paraissait près de succomber.

Néanmoins, même chez l'homme, la mort ne suit pas fatalement la pénétration d'une certaine quantité d'air dans le système veineux, et c'est justement l'embolie capillaire qui permet à l'organisme de se débarrasser des gaz atmosphériques qui ont pénétré dans les vaisseaux. Ainsi que le démontrent les expériences de Chestopal[2], si le cœur n'est pas arrêté dans son fonctionnement, il projette ces gaz dans les capillaires pulmonaires d'où ils diffusent dans l'alvéole.

Nous avons signalé déjà ce mode d'expulsion en parlant de l'embolie des plongeurs. Ici la pathogénie de l'accident nous fait prévoir les bulles gazeuses se dégageant aussi bien dans les vaisseaux périphériques que dans les cavités cardiaques, et elle nous fait comprendre pourquoi la théorie de Couty ne trouve plus son application. Les manifestations symptomatiques répondront bien plus nettement à des lésions d'embolie, et viendront traduire la souffrance des plus délicats d'entre les appareils où la circulation sera entravée.

L'embolie graisseuse, au contraire, laisse le temps de la réaction. Aussi, à côté de son existence même, trouve-t-on déjà, dans le poumon par exemple, des traces de son action. Les gouttelettes huileuses, ici disposées en chapelet, ailleurs dessinant le trajet d'une artériole et ses branches de division, ou seulement quelques mailles du réseau capillaire, apparaissent sous le microscope nettement caractérisées soit par leurs propriétés optiques, soit par la teinte noire que leur donne la solution osmique. Au voisinage des foyers emboliques, les capillaires sont distendus; tandis que dans les alvéoles pulmonaires, dont l'épithélium se gonfle et desquame, flottent des leucocytes et des globules rouges. Ces lésions ont été attribuées par les expérimentateurs (par Cohnheim entre autres) aux éléments accessoires de l'embolie graisseuse, c'est-à-dire aux corps irritants, microbes ou toxines, qu'elle peut puiser dans son foyer d'origine. Ils se basent, pour soutenir cette opinion, sur l'innocuité dont jouissent les embolies graisseuses expérimentales, même très étendues, lorsqu'elles sont obtenues au moyen d'huiles stérilisées. Mais l'argument n'a pas toute la valeur qu'ils lui veulent donner : il ne me paraît pas qu'on puisse conclure, en ce cas, de l'animal à l'homme — de l'animal,

(1) Begouin, Soc. de biologie, 22 janvier 1898.
(2) Chestopal, Arch. russes de pathologie, février 1898. — Analysé in *Rev. des sc. méd.*, vol. LII, p. 72.

[A. MAYOR]

généralement sain, jeune, en possession d'un cœur résistant, et laissé en pleine liberté — à l'homme, maintenu dans le décubitus dorsal par des lésions traumatiques ou opératoires, et dont les surmenages de tous genres, ainsi que les maladies de toute espèce, ont affaibli notablement la force de résistance, surtout en ce qui touche l'organe central de la circulation (1).

Par la suite, ainsi que permettent de le supposer les observations de Beneke, la circulation peut se rétablir grâce à la disparition du bouchon embolique partiellement saponifié et solubilisé, partiellement aussi résorbé par les cellules endothéliales et lymphatiques qui n'ont pas tardé à l'enrober (2). Les urines enfin éliminent quelques gouttelettes graisseuses; car après les vaisseaux du poumon, ce sont ceux du rein qui, avec les artérioles encéphaliques, reçoivent le plus souvent la graisse qui a pénétré dans l'arbre circulatoire.

Quant aux embolies de granulations issues d'un caillot, ou d'un foyer athéromateux, leur anatomie pathologique est peu étudiée. En dehors de quelques îlots de gangrène cutanée, de certaines pétéchies, qu'on observe sur la peau ou les muqueuses des vieillards, et qu'on leur attribue volontiers, leurs résultats sont mal connus.

On a rapporté à l'embolie pigmentaire, chez les individus atteints d'impaludisme et de mélanémie, des altérations spéciales du foie et du cerveau.

D'autre part, on connaît expérimentalement l'action de certains corps irritants lorsque le processus de l'embolie les fixe dans le réseau capillaire. Hip. Martin (3), dans ses recherches sur la tuberculose, a montré que le poivre de Cayenne, par exemple, donne lieu, dans ces conditions, à la formation de petits nodules en tous points semblables à des tubercules proprement dits, et qui ne s'en distinguent que par leur absence d'inoculabilité en série. Il s'agit ici d'expériences, il est vrai; mais elles mettent sur la voie de ce qu'il y a à rechercher lorsqu'on soupçonne l'existence de quelque embolie capillaire de granulations inertes.

II. Lésions produites par les embolies actives. — Sort de l'embolus. — Réaction des tissus. — L'embolus, doué de vitalité, a pour caractère habituel, nous l'avons dit, de chercher à s'implanter et à prospérer là où il est lancé par le courant sanguin. Cependant cette règle souffre une exception : c'est lorsqu'il s'agit des cellules normales de notre organisme.

(1) Recklinghausen lui-même a fait observer, à propos des expériences de Panum, que si elles ne donnaient pas toujours les mêmes résultats que produit chez l'homme l'oblitération embolique des vaisseaux, c'est que l'homme est fréquemment malade. En plus, chez lui, plus d'une embolie reste silencieuse et nous échappe.

(2) Georg Davidsohn, *Ueber Fettembolie*. Th. Fribourg en Brisgau, 1898.

(3) Hip. Martin, Nouvelles recherches sur la tuberculose spontanée et expérimentale des séreuses. *Arch. de physiol. norm. et pathol.*, 1881, p. 49.

Jamais, dit Foa[1] comme conclusion de ses recherches expérimentales, ces éléments embolisés n'ont tendance à se multiplier sur place. Toujours ils se résorbent après un temps variable mais qui peut être assez long, puisque les cellules hépatiques se reconnaissent encore dans les vaisseaux de l'animal en expérience, deux mois et demi après qu'elles y ont été injectées. Les cellules à noyau muriforme sembleraient, d'après Aschoff, commencer à se détruire en traversant les capillaires pulmonaires : lorsqu'on les rencontre dans la circulation générale, elles sont réduites à leur noyau. Mais Maximov attribue cet aspect particulier de ces éléments à une modification dégénérative qu'ils subiraient au niveau de la moelle osseuse elle-même, et qui explique pourquoi ils se sont détachés du tissu dont ils faisaient partie.

Ces éléments parenchymateux, ainsi projetés dans les vaisseaux, s'ils n'y vivent pas longtemps, ne s'y comportent point toutefois comme des corps inertes. Ils conservent de leurs qualités originelles, et par le fait même de leur nature, le pouvoir d'agir sur la coagulabilité du sang. Dans leurs expériences, Lubarsch injectant des cellules hépatiques, Schmorl en se servant d'éléments placentaires, Foa, Maximov[2], en utilisant des émulsions de parenchymes divers, ont provoqué constamment la formation de thrombus, modestes disent les premiers de ces auteurs, plus ou moins importants affirme le dernier, et composés d'amas hyalins, de plaquettes, de leucocytes. Seulement ces thrombus n'enrobent que rarement les éléments embolisés, sauf lorsqu'il s'agit de cellules hépatiques dont la puissance coagulatrice est très accentuée, et de certaines masses granuleuses d'origine placentaire qui possèdent, à un moindre degré, la même qualité. Il est intéressant de remarquer que ces résultats expérimentaux s'accordent entièrement avec les descriptions microscopiques de Sundberg[3]. Celles-ci ont trait à des cas d'éclampsie. Elles nous montrent, outre les embolies de cellules hépatiques, placentaires, osseuses, la présence, dans les artérioles et les veinules du poumon et du foie, de nombreux petits thrombus au voisinage desquels le tissu pulmonaire a subi des altérations parenchymateuses importantes, et la glande hépatique présente des lésions de nécrose cellulaire.

Enfin, dans la leucocythémie, les globules blancs s'accumulent dans certains vaisseaux et, en les oblitérant, ils causeraient quelques-uns des symptômes terminaux de la maladie. Recklinghausen nie qu'il en soit ainsi. D'après lui, ces leucocytes accumulés dans les capillaires s'y sont fixés pendant l'agonie, grâce à leurs propriétés spéciales qui les portent à adhérer aux parois vasculaires, et à suivre le courant sanguin moins facilement que ne le font les globules rouges. Les recherches d'Olivier et

(1) Foa, Thromboses produites par les éléments parenchymateux. *Arch. italiennes de biologie*, vol. XXIV, p. 395.

(2) Maximov, *Loc. cit.*, p. 312.

(3) O. Lindfors et C. Sundberg, Contribution à la clinique et à l'anatomie pathologique de l'éclampsie. Congrès international d'obstétrique et de gynécologie tenu à Genève, 1896.

Ranvier contredisent nettement cette manière de voir, en démontrant non seulement l'existence de ces amas leucocytaires, mais encore celle de ruptures vasculaires qui en sont la suite et qui amènent de véritables lymphorragies. D'après ces auteurs, les prétendus lymphomes du poumon décrits par Virchow, ne seraient le plus souvent que des amas de leucocytes, mis en liberté par la rupture du vaisseau et établis dans le tissu périvasculaire.

Je le répète, en dehors de l'exception, sur laquelle je viens d'insister, les éléments vivants projetés dans les petites branches des vaisseaux se greffent et prospèrent là où ils sont parvenus. Mais encore se conduisent-ils de façon toute différente suivant qu'ils appartiennent à des *néoplasmes* ou qu'ils ressortissent nettement à la classe des parasites (microbiens, végétaux ou animaux).

A. Embolies néoplasiques. — Je ne veux pas entrer ici dans la discussion de la nature parasitaire des néoplasmes. Seuls, jusqu'à présent, les hommes qui ont entrepris sur cette question des travaux personnels ont le droit de se prononcer dans un sens ou dans l'autre ([1]). Mais il est impossible de ne pas remarquer que, au premier abord, les éléments néoplasiques transportés par le courant sanguin semblent se comporter d'une façon un peu différente de celle qu'affectent nos parasites de tous genres. Les réactions qu'ils déterminent dans leur voisinage, et que Ruffer admet être de nature phagocytaire, amènent des résultats un peu spéciaux. C'est cette évolution des nodules néoplasiques secondaires qu'il nous faut indiquer en quelques mots.

Bien que la généralisation des tumeurs se fasse d'habitude plus fréquemment par la voie lymphatique que par la voie sanguine, il arrive néanmoins un moment où, soit directement et par les procédés que nous avons mentionnés plus haut ([2]), soit par l'intermédiaire des collecteurs lymphatiques, les germes des néoplasmes malins pénètrent dans le système veineux. De là, ils se répandent dans l'organisme, tantôt en faisant une première étape dans le tissu pulmonaire d'où partiront des embolies secondaires destinées au réseau de la grande circulation, tantôt en empruntant, comme l'a indiqué Zahn, les voies de l'embolie paradoxale. En dehors du poumon, les os et certains viscères (foie, rein, etc.) leur offriront, plus souvent que d'autres organes, un terrain favorable à leur développement. Le foie, cela va sans dire, est particulièrement exposé, lorsque la tumeur primitive occupe une des régions où prennent naissance les racines de la veine porte. Il joue alors le rôle dévolu au poumon en ce qui regarde des tumeurs placées dans le domaine de la circulation générale ([3]).

([1]) Voy. dans ce traité, t. II, p. 635, le très intéressant article de A. Ruffer sur les parasites des tumeurs épithéliales malignes.

([2]) Voir page 359.

([3]) La loi de fixation des emboli animés souffre, en ce qui touche les tumeurs, certaines exceptions : dans un cas donné, par exemple, les nodules secondaires d'une tumeur peuvent se ren-

Comment les cellules des néoplasmes introduites dans le système circulatoire et, transportées au loin, se conduisent-elles pour devenir le point de départ d'une tumeur nouvelle? Ici deux hypothèses se présentent. Pour les uns, par action catalytique pour ainsi dire, les cellules du tissu où a été transporté le germe morbide, évoluent dans le sens des éléments constitutifs de la tumeur principale. Pour les autres, et c'est l'opinion que soutient Bard (de Lyon), c'est une cellule à nutrition déviée qui, uniquement par le fait de sa multiplication, a donné naissance à la tumeur primitive : c'est une de ses filles qui, émigrée au loin, deviendra le centre du noyau secondaire. Celui-ci, formé uniquement de ses descendants directs, n'empruntera à l'organe au sein duquel il se développe que son tissu conjonctif dont il fera son propre squelette.

B. Embolies parasitaires (microbiennes, végétales, animales). — Ce qui domine l'histoire de cette variété d'embolie, ce qui en fait la caractéristique, c'est la lutte qui s'établit entre l'organisme et l'élément embolisé, celui-ci cherchant à s'implanter au point où il a été lancé, celui-là se défendant de son mieux.

L'irritation produite par le parasite fixé dans le capillaire, porte d'abord sur les cellules endothéliales qui se gonflent, prolifèrent; puis les réactions nerveuses vaso-motrices que provoquent, dans le cas d'embolies microbiennes, les poisons sécrétés par les microbes eux-mêmes, amènent autour du foyer d'invasion une hyperémie favorable à la diapédèse, favorable aussi à la multiplication des cellules fixes du tissu : le premier stade de réaction vis-à-vis de l'embolie animée est donc caractérisé par la formation de nodules embryonnaires ayant, comme centre, l'embolus lui-même. Ainsi se trouvent constitués ces nodules qu'on observe si fréquemment, au cours des maladies infectieuses (1), dans le foie, où les avait décrits Wagner (2), mais aussi dans d'autres viscères, petits foyers que Friedreich considérait comme des néoplasies lymphatiques et sur l'existence desquels A. Siredey, qui les a étudiés attentivement, avait, il y a quelques années, appelé de nouveau l'attention (3). Ainsi que l'a démontré Legry pour la fièvre typhoïde, ainsi que le rappelle Letulle (4) pour d'autres infections, si ces nodules contiennent fréquemment à leur centre les bacilles pathogènes (ou leurs cadavres) (5), si même ceux-ci peuvent s'y rencontrer associés à d'autres microbes, on peut aussi ne les y pas retrouver : l'accumulation des cellules embryonnaires serait alors déterminée uniquement par les produits solubles que sécrètent les para-

contrer tous, ou tout au moins presque tous, dans un même tissu (système osseux, etc.) à l'exclusion des autres.

(1) En 1874, Weigert a signalé ces petits amas dans le foie des varioleux (*Berliner klinische Wochenschrift*)

(2) Dans la fièvre typhoïde, 1860.

(3) A. Siredey, Contribution à l'étude des altérations du foie dans les maladies infectieuses. *Revue mens. de méd.*, 1886, p. 465.

(4) M. Letulle, L'inflammation, 1893.

(5) On se rappelle les expériences bien connues de Straus sur la formation de follicules tuberculeux autour de bacilles morts.

sites. Le phénomène de l'embolie n'est donc pas seul à pouvoir lui donner naissance.

Entre ces cellules jeunes d'origines diverses, et les éléments parasitaires fixés dans le vaisseau, la lutte continue avec un succès plus ou moins complet d'un côté ou de l'autre. Parfois elle se termine rapidement par la victoire des phagocytes. Le microbe embolisé est détruit, digéré et tout rentre dans l'ordre : le tissu, siège de l'embolie, reprend sa structure normale. Il n'est pas inadmissible cependant qu'il puisse persister, de ce fait, un certain degré de sclérose qui, en cas d'embolies multiples extensives, aurait des suites aussi importantes que celles que l'expérimentation permet d'attribuer aujourd'hui à la simple action des toxines. Nous en connaissons en tout cas un exemple bien frappant : ce sont les rétractions et les déformations qui succèdent à l'évolution des foyers parasitaires développés à la suite d'embolies microbiennes dans l'épaisseur des valvules du cœur.

Dans certains cas, la fonction même de l'élément vivant embolisé, fonction qui lui fait admettre en quelque sorte une vie de patience et d'attente, favorise la formation d'un tissu conjonctif dense qui enveloppe l'embolus. Celui-ci n'est point détruit, il n'est point assimilé par l'être dans les tissus duquel il s'est fixé ; mais il est bientôt entouré d'une muraille d'isolement : il s'enkyste, en un mot. Tel est le cas pour les éléments vivants qui viennent accomplir dans l'organisme animal une phase de repos relatif, de recueillement. Les vers, dans leur forme kystique, les ténias echinococcus ou solium, représentent l'exemple le plus net de cette variété d'embolie. L'embryon hexacanthe, qui a traversé les parois intestinales, pour tomber dans le courant sanguin, est entraîné dans le foie, où généralement il s'établit. C'est au moins l'habitude de la larve du ténia échinocoque, qui rarement dépasse la glande hépatique. Le solium, au contraire, pénétrera le plus souvent jusqu'au tissu cellulaire sous-cutané. Du reste, à quelque espèce qu'il appartienne, l'embryon, une fois fixé, se transforme, se développe en même temps qu'il s'entoure d'une membrane adventice que lui fournit le tissu ambiant ; ceci fait, parfois il reste stationnaire ; d'autres fois, il continue à augmenter de volume (echinococcus), mais sans déterminer autre chose que l'enrobement dont nous parlons, au moins tant que sa vitalité n'est pas atteinte.

La trichine agit de même, entre les fibres musculaires où elle est parvenue.

Suivant l'organe qui l'héberge, le parasite animal, par le simple fait des lésions de voisinage qu'il détermine, provoque parfois les accidents les plus variés : je ne parle pas, bien entendu, des troubles anatomiques que le développement d'un kyste hydatique peut amener dans les régions où il s'est fixé : mais l'irritation due à la présence de parasites animaux est capable d'aboutir à des résultats inattendus. En colonisant, par exemple, dans la paroi d'une artère, les larves du strongle armé peuvent l'affaiblir assez pour permettre, chez le cheval, la formation de véritables

anévrysmes[1]; les œufs de la bilharzia déterminent, au niveau de la muqueuse vésicale, une hypertrophie inflammatoire, et dans un cas publié par Albarran et Bernard[2] la réaction provoquée amena la constitution d'un véritable épithélioma.

Dans un grand nombre d'autres circonstances la lutte est plus vive, l'attaque de l'embolus plus énergique : microbe, cryptogame, protozoaire même, réussissent à multiplier les procédés pathogéniques. Plusieurs éventualités se présentent alors. Suivant la qualité de leurs produits de sécrétion, ces parasites déterminent des altérations cellulaires qui se traduisent, à l'œil nu, sous les aspects divers qui ont reçu les noms de suppuration, de gangrène, d'état caséeux, etc. Lorsqu'on réfléchit que la barrière de défense, composée de tissu conjonctif, existe toujours, ici faible et molle parce que la marche du microbe est active et victorieuse, ailleurs dure et résistante, parce que la réaction de l'organisme est plus énergique et que le parasite ne progresse que pas à pas, on comprend les formes variables que peuvent revêtir les lésions dues à l'embolie microbienne. Nous ne nous étonnerons donc nullement de lui voir donner lieu, non seulement à l'infiltration ou à la collection purulente, mais aussi aux foyers gangreneux, aux tubercules des bacilles de Koch ou de Hansen, au nodule morveux et même aux tumeurs mi-suppuratives, mi-sarcomateuses de l'actinomycose.

Ajoutons qu'il n'y a nul intérêt à étudier ces réactions diverses en passant successivement en revue les différents types de microbes ou de cryptogames qui les appellent. Ce n'est point, en effet, l'espèce botanique qui détermine le mode de réaction vitale. C'est par exception que tel parasite inférieur arrive à réaliser, d'une façon constante, tel tableau clinique assez caractéristique pour permettre un diagnostic en dehors de l'examen anatomique minutieux. Le fait est bien établi : la *suppuration*, par exemple, n'est pas amenée seulement par les pyocoques vulgaires : elle peut dépendre aussi de l'action du bacille d'Eberth, du coli-bacille, du pneumocoque, etc. D'autre part, ce n'est point un *microbe unique et particulier* qui produit la *gangrène*. Tout pyogène peut devenir la raison d'être de ce mode de réaction. L'*Aspergillus fumigatus*, même, lui a donné naissance sous les yeux de Lichtheim[3]. Ce n'est pas non plus exclusivement autour d'un bacille de Koch que se développe l'élément anatomique tubercule avec tous ses caractères histologiques. La liste des pseudo-tuberculoses s'allonge chaque jour. Celles qui sont dues à des microbes sont bien connues (Malassez et Vignal, Charrin et Roger, Dor, Ledoux et Grancher)[4]. Mais à côté de ces microbes proprement dits, des végétaux, tels que les *Aspergillus glaucus* et *fumigatus*, les œufs de

(1) H. Eppinger, Pathognesis der Anevrysmen, einschliesslich des Anevrysma equi verminosum. *Arch. f. klin. Chir.*, 1887, vol. XXXV, Suppl. Heft.
(2) Albarran et Bernard, Sur un cas de tumeur épithéliale due à la bilharzia hematobia. *Arch. de méd. expérimentale*, 1897, p. 1096.
(3) Lichtheim, Ueber pathogene Schimmelpilze. *Berl. klin. Woch.*, 1882, p. 129 et 147.
(4) Bruhl, Pseudo-tuberculose, revue critique. *Arch. gén. de méd.*, 1891, vol 1, p. 75.

certains vers (le *Strongylus vasorum* chez le chien) donnent également des tubercules typiques; tandis que, chez le chat, l'*Olulanus tricuspis*, chez le veau le *Strongylus rufescens*, produiraient des nodules analogues à ceux de la morve ([1]).

D'autre part, le tissu atteint, l'organisme envahi peuvent imprimer un cachet spécial au mode de réaction vis-à-vis d'un seul et même élément vivant. Un même microbe par exemple déterminera ici la suppuration, là la gangrène; un même champignon, l'actinomyces, produira ici des abcès ou des trajets suppuratifs, là des pseudo-tumeurs d'aspect sarcomateux. Et pour ce qui est de l'influence qu'exerce, en tant que terrain, l'espèce animale, rappelons que, chez la poule, le bacille de la tuberculose aviaire déterminera des lésions assez différentes de celles qu'il produit chez le faisan (Cadiot, Gilbert et Roger).

Nous allons donc tenter simplement d'étudier les divers modes de réagir que l'organisme affecte vis-à-vis des embolies microbiennes prises en général. Cette étude, comme nous le verrons, nous amènera à confirmer, en passant, les quelques données que nous venons d'exposer rapidement.

Le type de la réaction suppurative nous est fourni par celles des embolies microbiennes qui donnent lieu aux abcès métastatiques de l'infection purulente. Dans le foie, où ces abcès ont été bien étudiés par M. Cornil, on aperçoit, au début, un petit point grisâtre entouré d'une zone rouge bleuâtre; si l'on examine la région centrale grise, les vaisseaux s'y montrent remplis de globules blancs, que la diapédèse bientôt entraîne entre les travées cellulaires, tandis que les éléments sécrétoires étouffés, irrités, subissent la nécrose de coagulation, les dégénérescences granuleuse et graisseuse, et finissent, mélangés aux leucocytes transformés en globules de pus, par donner lieu à la bouillie purulente qui remplit la cavité de l'abcès. Au voisinage de ce petit foyer, les ramuscules de la veine porte et des veines sus-hépatiques, les capillaires intra-lobulaires sont gorgés de sang. La diapédèse se produit également dans cette zone périphérique, cherchant alors à fournir les éléments d'une résistance qui, dans le cas particulier, restera impuissante. Lorsque, au contraire, l'agression est moins violente, lorsqu'elle est le fait d'un microbe de moindre virulence, la défense de l'organisme aboutira à la formation de la membrane pyogénique des anciens, de la nappe conjonctive qui se présente dans le champ du microscope aux confins de toute collection purulente, et où l'on rencontre encore, étouffés dans la gangue fibreuse, les restes des éléments caractéristiques de l'organe malade.

A côté de ces lésions qui signalent la lutte soutenue par l'organisme, on constate dans la plupart des cas, autour de ces embolies infectieuses, des altérations parenchymateuses, ou des exsudations déterminées par la puissance toxique du parasite. Dans les pneumonies, les alvéoles pulmonaires se remplissent de débris cellulaires et de sang extra-

([1]) Roger, Tuberculose et pseudo-tuberculose. *Gaz. hebd.*, 1890, p. 529.

vasé; dans les néphrites, les cylindres résultant des dégénérescences diverses des épithéliums, viennent oblitérer les tubuli rénaux. C'est à cet ordre de phénomènes qu'appartiennent également les exsudats variés versés dans les cavités séreuses, ou entre les mailles du squelette conjonctif de nos organes, principalement lorsque l'embolie microbienne n'a pas été suivie de réaction suppurative, mais qu'elle a donné lieu à la simple infiltration inflammatoire.

Si, abandonnant l'étude de cette réaction aiguë caractérisée par l'inflammation suppurative ou non, nous portons notre attention sur le processus plus lent qui aboutit aux formations tuberculeuses, nous en trouvons le type le plus caractéristique dans les résultats de l'embolie du bacille de Koch. Ici, autour de l'embolus, se déposera une zone de cellules d'aspect épithélioïde, qu'entoure une ceinture, plus ou moins large, de cellules embryonnaires. Dans le sein de ce nodule apparaîtront bientôt ces grands éléments multinucléés, ces cellules géantes qui, pendant un certain temps, après la description de Köster, avaient été regardées comme caractérisant le tubercule proprement dit, mais que l'on a retrouvées bientôt dans la gomme syphilitique et dans quelques autres productions morbides. Dans leur protoplasme, comme dans celui des éléments épithélioïdes, se rencontrent les bacilles résultant de la végétation de l'embolus parasitaire. On les découvre, du reste, non seulement dans la cellule géante de Köster, mais dans la grande cellule claire à noyaux rares que Virchow a décrite dans la lèpre, et, en général, dans tous ces éléments spéciaux, nés autour des emboli microbiens, éléments qui ne sont en somme que de véritables phagocytes.

Dans ces réactions à forme chronique que fait naître l'embolie parasitaire, on rencontre, comme dans celles à forme aiguë, des dégénérescences secondaires résultant, elles, de l'action toxique des produits microbiens et qui donnent à la lésion, considérée à l'œil nu, des aspects variables, souvent caractéristiques de telle ou telle espèce d'agent morbide. Quel que soit l'intérêt qu'offrent ces diverses dégénérescences, il ne peut entrer dans notre pensée de les étudier ici, puisqu'elles ne sont point directement liées au processus de l'embolie.

Tels sont les principaux modes de réagir que l'organisme animal met en jeu, à l'encontre de l'embolie constituée par des éléments parasitaires, qu'ils soient microbiens ou cryptogamiques. Nous l'avons dit, ce ne sont pas, en effet, les microbes seulement, mais aussi, quoique plus rarement, des végétaux cryptogamiques, qui peuvent provoquer ce mouvement de défense de tout notre être, contre l'envahisseur empruntant le courant sanguin pour parvenir jusqu'au sein de nos tissus. Ici encore, à côté des suppurations, à côté des gangrènes, on trouvera des follicules à cellules géantes réalisant de véritables pseudo-tuberculoses, d'autres fois passant par un état anatomique analogue [1] pour aboutir à un aspect macrosco-

[1] A. Poncet et L. Bérard, De l'actinomycose humaine. Rapport à la réunion de l'Assoc. franç. pour l'av. des sciences à Saint-Étienne, 1897.

pique bien différent, celui de la tumeur d'actinomycose, par exemple. Et ici, comme lorsqu'il s'agit des microbes proprement dits, un même parasite pourra, selon les circonstances, mettre en jeu tantôt l'un, tantôt l'autre des processus réactionnels; l'*Aspergillus fumigatus*, par exemple, provoquera ici la gangrène, tandis qu'ailleurs il fera naître une pseudo-tuberculose (¹).

Il ne nous reste, en terminant ce chapitre, qu'à faire observer que la localisation des foyers dus à l'embolisme parasitaire ne peut être, comme pour ceux dus aux embolies inertes, réglée par les caractères anatomiques des vaisseaux. Ce n'est plus ici la facilité du rétablissement de la circulation collatérale qui pourra empêcher la lésion de se produire. Il suffit, pour nous en convaincre, de nous rappeler la loi biologique qui règle la fixation des emboli animés. Un exemple frappant de la différence que nous signalons, nous le trouvons dans l'étude de l'anatomie pathologique du poumon, où l'infarctus proprement dit siège à la périphérie bien plus souvent qu'au centre, où, tout au contraire, l'abcès d'infection se rencontre en plein parenchyme aussi bien qu'à la surface.

CHAPITRE IV

SYMPTOMATOLOGIE DE LA THROMBOSE ET DE L'EMBOLIE

L'oblitération vasculaire, qu'elle soit le fait de la thrombose ou bien celui de l'embolie, trouble les fonctions des organes nourris par les vaisseaux qu'elle atteint, de façon différente, suivant que le corps oblitérateur agit simplement *par sa masse*, ou bien, au contraire, qu'il est doué d'*activité vitale*. De là deux tableaux symptomatiques très distincts, et qu'il nous faut étudier successivement.

Nous laissons de côté ici ce qui a trait aux thromboses des cavités cardiaques. Les phénomènes auxquels elles donnent lieu ne se prêtent à aucune comparaison, à aucune déduction d'ordre général. Les modifications qu'elles impriment à la circulation n'ont rien de très caractéristiques : ce sont le plus souvent les accidents emboliques qu'elles provoquent qui font soupçonner leur existence. C'est bien rarement qu'on les verra (cas de Ewart et Rolleston) (²) amener une obturation relative de l'un des orifices valvulaires qui pourrait faire rapprocher leur action de celle des thromboses vasculaires incomplètement oblitérantes.

(¹) ROGER, Tuberculose et pseudo-tuberculose, *loc. cit.* — BRUHL, *loc. cit.*

(²) EWART et ROLLESTON, Clinic. Soc. Transactions, XXX, p. 190. Anal. in *Rev. des Sc. méd.*, vol. LI, p. 550.

I. **Oblitération par corps inertes.** — Dans les cas de ce genre, deux facteurs principaux règlent la symptomatologie. C'est, d'une part, le ralentissement ou l'arrêt de la circulation; c'est, d'autre part, la lutte que l'organisme va entreprendre pour rétablir un état nouveau d'équilibre.

Du premier de ces facteurs dépendent des troubles mécaniques : l'anémie, la congestion secondaire, l'exsudation; puis des troubles vitaux, ceux-ci caractérisés par l'amoindrissement ou la suppression des échanges cellulaires, et par conséquent, par la langueur ou l'interruption dans le fonctionnement de l'organe atteint.

Quant à la lutte de l'organisme, elle tendra vers le rétablissement de la circulation, au moyen de la dilatation des voies collatérales.

On conçoit dès lors que le tableau différera passablement, suivant que l'oblitération se fera lentement, graduellement, ou au contraire brusquement.

A. Oblitération a marche lente. — L'oblitération progessive, celle qui caractérise la plupart des thromboses, qu'elles soient artérielles ou veineuses, peut se faire d'une façon assez graduelle pour que la circulation collatérale s'établisse au fur et à mesure des besoins, que la souffrance de l'organe soit nulle, et qu'aucun symptôme ne vienne trahir la modification qui s'est produite dans la perméabilité de ses vaisseaux sanguins. Dans un cas que nous avons déjà mentionné, la veine rénale étant oblitérée par un caillot, la circulation s'était rétablie par les capsulaires avec une perfection telle qu'aucun trouble de la fonction urinaire n'avait signalé l'existence d'un processus morbide évoluant du côté du rein.

C'est en effet la thrombose veineuse qui est le plus souvent coutumière du fait. Il arrive cependant qu'elle se trahisse par la dilatation graduelle des collatérales superficielles. On voit se dessiner, sous la peau, le réseau des veines que choisit le sang, détourné de ses voies habituelles; et cette augmentation de calibre des vaisseaux sous-cutanés peut faire soupçonner les modifications qui se produisent dans la profondeur. L'apparition d'hémorroïdes, parfois aussi l'hématémèse (varices du cardia) [1], jointe à la dilatation du réseau sous-cutané abdominal, fera songer à la thrombose porte; le développement exagéré des veines du tronc se dirigeant vers les axillaires laissera soupçonner l'oblitération de la veine cave inférieure; tandis que l'augmentation de calibre des veines de la face et du front appellera l'attention sur les sinus intra-crâniens.

Quoique lente encore, l'oblitération vasculaire pourra donner lieu à des symptômes plus caractérisés, les uns d'ordre purement mécanique, ainsi que nous le disions tout à l'heure, les autres d'ordre fonctionnel. La congestion passive, phénomène mécanique, se traduira par la teinte violacée et le refroidissement des parties superficielles. Lorsqu'il s'agit d'organes profonds, elle produira des phénomènes moins directement apparents, et qui devront être recherchés. L'albuminurie nous en est

(1) Ménétrier. *Soc. méd. des hôp.*, 4 déc. 1896.

un exemple, ou bien les râles spéciaux de la congestion pulmonaire.

Récemment Mallier[1] d'une part, Wyder de l'autre, ont signalé une réaction de toute thrombose un peu étendue qui permet de la soupçonner quoique latente : c'est une accélération insolite du pouls survenant alors que la température reste normale. Cette accélération semble corrélative à l'étendue du département vasculaire thrombosé, et à la difficulté de l'établissement de la circulation collatérale. Wyder[2] soupçonne que l'affaiblissement du cœur, ou certaines dégénérescences du myocarde qui résultent de l'infection primitive, ne sont pas sans favoriser l'apparition de ce phénomène; il ne se refuse pas non plus à admettre l'influence d'éléments toxiques déversés dans le sang.

Enfin, à côté de ces états symptomatiques, l'embarras circulatoire amènera la transsudation de la sérosité sanguine, l'œdème par conséquent, ou bien les épanchements des séreuses.

C'est lorsqu'il s'agit de la thrombose veineuse que ces œdèmes sont de beaucoup les plus importants; et le type le plus accentué en est cette *phlegmatia alba dolens* des femmes en couches, dont une modeste tuméfaction malléolaire constitue parfois le premier signe, mais où les formes et les saillies normales du membre ne tardent pas à disparaître dans une tuméfaction uniforme, qui distend la peau, efface ses plis, lui donne cet aspect lisse, luisant, si souvent décrit. Il nous faut ajouter que la cause de la thrombose paraît ne pas être étrangère à certaines variations dans l'importance de l'extravasation séreuse. Les veines du membre inférieur peuvent être oblitérées sans pour cela donner lieu à des gonflements aussi marqués que ceux que l'on rencontre chez les accouchées : et le fait s'observe souvent dans les phlegmatia des cancéreux ou des tuberculeux. L'explication paraît s'en trouver non seulement dans les conditions spéciales de la circulation chez ces malades cachectiques, dans les variations aussi de la masse du sang, mais encore dans cette expérience de Roger et Josué[3], qui démontre que les toxines microbiennes, injectées dans un membre dont la veine est liée, déterminent un œdème énorme. Chez la femme en couches dont l'iliaque s'oblitère, les pyocoques jouent un rôle important, et le degré de virulence qu'ils possèdent dans ces circonstances nous pourrait bien expliquer pourquoi l'œdème est alors considérable tandis qu'il sera infiniment moins marqué, comme je le disais tout à l'heure, si la thrombose se produit dans le cours des cachexies[4]. Mais à côté de l'influence des toxines microbiennes il ne nous faut pas oublier celle qu'exerce le système nerveux sur l'abondance de l'exsudation séreuse interstitielle par oblitération vasculaire. Cette

(1) Mallier, *loc. cit.*
(2) Wyder, *loc. cit.*, p. 550.
(3) Roger et Josué, Note sur la pathogénie de l'œdème. *Bull. de la Soc. de biol.*, 1895.
(4) La phlegmatia cachectique, comme nous l'avons vu, n'est point autant qu'on le croyait autrefois une thrombose de nature inerte. Si nous l'étudions ici, c'est qu'il est parfois difficile, en pathologie, de s'en tenir aux cadres, le plus souvent tout artificiels, que nous bâtissons pour satisfaire notre esprit en quête d'explications simples et claires.

influence, Ranvier l'a mise en lumière avec ses expériences sur la section du sciatique après ligature des vaisseaux du membre postérieur; et Roger en a donné une preuve nouvelle en faisant voir que la ligature des veines de l'oreille du lapin ne détermine l'œdème qu'après arrachement du ganglion cervical supérieur.

Les mêmes variations qui s'observent dans l'importance de l'hydropisie sous-cutanée se rencontrent aussi dans la douleur que produit cet œdème; s'il apparaît brusquement, s'il acquiert un peu promptement un certain développement, les nerfs contenus dans la gaine des vaisseaux souffriront plus vivement; ils seront plus violemment comprimés, surtout au voisinage de la thrombose. Et c'est ainsi que les douleurs dues à l'oblitération vasculaire, que l'impotence relative du membre seront plus accentuées, lorsque quelque élément d'activité jouera son rôle dans l'épanchement de sérosité que produit cette oblitération.

La compression des troncs nerveux, avec les symptômes qu'elle peut produire, n'a pas été attribuée toujours à l'œdème secondaire à la thrombose, mais bien aussi à la dilatation du vaisseau par le caillot lui-même. Chez un malade où l'oblitération de la vertébrale gauche avait produit des troubles du goût, Pope [1], par exemple, prétend avoir constaté la compression des racines du glosso-pharyngien par l'artère distendue.

Quant aux troubles fonctionnels, ils dépendent du ralentissement dans les échanges cellulaires. Recevant, d'une part, une alimentation insuffisante, ne pouvant, d'autre part, se débarrasser de ses excreta, la cellule spécialisée ne pourra fonctionner comme elle le doit. Il arrivera bien que, dans certaines périodes d'activité restreinte de l'organe, tout semblera se passer régulièrement. Mais que le travail à fournir vienne à être plus considérable, la souffrance se manifestera; et elle se traduira par des symptômes qui, variant selon le siège de la lésion, mettront sur la voie du diagnostic : la claudication intermittente apparaîtra chez le malade dont l'aorte abdominale ou les artères iliaques sont rétrécies par la thrombose; les accès d'angine de poitrine éclateront au moindre effort, lorsque les coronaires seront réduites dans leur calibre; la thrombose des artères mésentériques se traduira par des accès de coliques simulant parfois la colique hépatique [2], s'accompagnant ailleurs de diarrhée sanguinolente, et survenant au sujet de chaque repas [3].

Enfin ces troubles persistants de la circulation, cette langueur qu'ils amènent dans les actes de nutrition de la région atteinte, ne tardent pas à retentir sur la structure intime des organes. La peau et le tissu cellulaire sous-cutané s'épaississent, prennent un aspect éléphantiasique, ou bien sont parsemés de nodosités plus ou moins volumineuses, tandis que l'épiderme s'indure, que les poils et les ongles s'hypertrophient, qu'en

(1) Pope, *British med. Journal*, 1889, p. 1148.
(2) Barth, Thrombose de la veine porte. *Soc. méd. des hôp.*, 22 oct. 1897.
(3) Pilliet, Thrombose des veines mésentériques. *Progrès méd.*, 1890, p. 497. — Adenot, Thrombose de l'artère mésentérique inférieure. *Revue mens. de méd.*, 1890, p. 252.

certaines régions apparaissent de véritables papillomes. Les tissus profonds, eux-mêmes, prennent part à cette métamorphose ; le périoste, le connectif intermusculaire, le muscle même, suivant certains auteurs [1] augmentent d'importance et de consistance. Enfin, s'il s'agit des viscères, on les voit — c'est le cas particulièrement pour le foie — subir une véritable dégénérescence scléreuse.

Tels sont, en quelques mots, les symptômes auxquels donne lieu l'oblitération lente et graduelle des vaisseaux par la thrombose.

B. Oblitération vasculaire brusque. — Les symptômes de l'oblitération vasculaire apparaîtront avec leur maximum d'intensité lorsque celle-ci se fera brusquement ; si cette condition de soudaineté peut être réalisée par une thrombose qui, longtemps silencieuse, achève tout à coup de barrer le cours du sang, le type le plus parfait en est cependant fourni par l'embolie.

En ce cas, quelle que soit la région où vient se loger l'embolus, il se produit un véritable ictus, ictus dont les caractères et surtout la terminaison varient non seulement suivant l'organe ischémié, mais encore suivant l'importance du vaisseau oblitéré.

Cet ictus peut foudroyer le malade lorsqu'il traduit une embolie bulbaire, lorsqu'un caillot, parvenu au cœur droit, ou projeté dans l'une des coronaires cardiaques, détermine la syncope.

L'embolus volumineux s'est-il fixé dans une branche de la pulmonaire, une lutte, mais une lutte brève encore, aura le temps de se produire. Le visage brusquement pâli, les extrémités froides, en proie à une angoisse terrible, le patient se livrera à ces grands mouvements inspiratoires qu'on devine inutiles, et que viendront couper, parfois, les convulsions révélatrices de cette anémie cérébrale à laquelle Panum attribue, non sans bonnes raisons, la terminaison fatale.

Cet ictus violent, presque immédiatement mortel, est l'apanage de l'embolie massive. Il n'est pas le fait des embolies capillaires, et on le comprend facilement lorsqu'on réfléchit aux causes de ces dernières. La plupart du temps ces causes procèdent par petits envois successifs ; quelle que soit la surface du champ vasculaire condamné, sa suppression se fera graduellement, laissant à l'organisme le temps de s'adapter aux circonstances. Dans l'embolie gazeuse seulement, le tableau est en tous points comparable à celui des embolies massives de la pulmonaire. Mais nous avons vu qu'en pareil cas l'oblitération des capillaires ne joue pas le rôle important, et que si le processus indiqué par Panum se trouve expliquer la mort par entrée de l'air dans les veines, ce ne sont pas les bulles gazeuses qui remplissent les artérioles pulmonaires qui amènent l'anémie cérébrale terminale. Là, au contraire, où entre enfin l'élément embolie capillaire (embolie des plongeurs), la symptomatologie devient bien différente et varie selon la localisation des lésions comme aussi selon la

[1] Maskow, Muskelhypertrophie nach Venenthrombose. *Inaug. Diss.* Berlin, 1897.

délicatesse des organes atteints (paralysies, attaques éclamptiques, etc.).

La mort est-elle moins rapide, l'ictus prend un aspect en corrélation plus directe avec les fonctions de l'organe en cause. Le type en est l'attaque d'apoplexie cérébrale d'origine embolique, cette apoplexie si magistralement définie dans la phrase classique de Boerhaave. Puis, tandis que l'embolie des vaisseaux pulmonaires sera annoncée par la dyspnée subite, accompagnée fréquemment d'un point de côté, celle des coronaires se traduira par l'accès d'angine de poitrine et celle des mésentériques produira un syndrome simulant l'iléus ou la perforation intestinale. A l'oblitération des artères rétiniennes répond l'amaurose survenue subitement; enfin, pour les artères des extrémités, l'accident sera annoncé par une douleur brusque, terrible, accompagnée de la pâleur et du refroidissement du membre.

Ce premier choc surmonté, apparaîtront les phénomènes qui sont en rapport avec la congestion secondaire, avec la constitution de l'infarctus viscéral; suivant les régions atteintes ce seront les signes d'auscultation caractéristiques de l'œdème et de la congestion pulmonaire localisée, les hémorragies diverses (hémoptysie, hématurie, mélæna), la péritonite consécutive à la nécrose intestinale partielle, la gangrène cutanée, précédée de l'apparition de taches bleues, de nodosités superficielles, d'œdème des extrémités, etc., etc. Cette gangrène peut se limiter parfois à certaines régions pour donner lieu à des accidents spéciaux (mal perforant [1]), etc.).

Enfin, lorsque la victoire lui reste, l'organe, qui tend à reprendre son activité, le fera d'une façon plus ou moins complète, suivant que ses diverses régions seront plus ou moins différenciées. Tandis que le poumon et le rein pourront fonctionner bientôt sans que rien vienne révéler, à nos procédés d'investigation, qu'ils ont été le siège d'une lésion ayant pu mettre un instant les jours du malade en danger, le cerveau, au contraire, ou la moelle, traduiront, la vie durant, par des troubles caractéristiques, la destruction de telle de leurs régions, ou bien les dégénérescences secondaires qui en seront la suite.

Si, au lieu d'être massive, l'embolie est capillaire, elle pourra donner lieu aux accidents les plus variables, et qu'il sera bien difficile parfois de rapporter à leur véritable cause. L'embolie graisseuse, qu'on accuse de certains cas de mort, se manifeste surtout par des symptômes pulmonaires (dyspnée, congestion pulmonaire). En outre, certains phénomènes cérébraux doivent peut-être lui être rapportés, et, d'autre part, l'examen des urines dénote la présence de la graisse éliminée par les glomérules.

Quant aux embolies de granulations provenant de caillots ramollis ou de foyers athéromateux rompus, on leur attribue les pétéchies des vieillards, quelques accès fébriles inexplicables d'autre façon, certaines nodo-

[1] O. Stummer, Mal perforant du pied, nach Embolie d. Art. popliter. *Virchow's Archiv f. path. Anat. ü. Phys.* Bd CXLIX, p. 427.

[A. MAYOR.]

sités sous-cutanées ou certains îlots disséminés de sphacèle de la peau. Enfin les leucocytes qu'on rencontre embolisés dans les vaisseaux cérébraux en cas d'affections typhoïdes, produiraient, pour Bastian, le délire, le coma qu'on observe en pareil cas. Ce sont là des possibilités, non des certitudes, et je ne les cite que pour mémoire.

II. Thromboses et embolies animées ou actives. — Parfois l'élément vivant qui représente ici l'embolus agit encore par sa masse seulement, et par l'obstacle qu'il apporte à la circulation locale : c'est par ce procédé notamment que les embryons de la filaire de Bancroft amènent l'hématurie, tandis que les œufs de la bilharzia lui donnent lieu, dit-on, en blessant de leur éperon la paroi vasculaire.

D'autres fois il lui arrive de jouir de propriétés spéciales (coagulatrices) par l'intermédiaire desquelles on conçoit qu'il puisse amener des troubles d'une importance réelle quoique variable. C'est sans doute ce qui doit se présenter dans l'embolie de cellules parenchymateuses; mais ici nos connaissances sont trop vagues encore pour nous permettre un exposé dont l'hypothèse risquerait de faire les frais en majeure partie.

Le plus souvent, l'évolution vitale du corps embolisé devient la raison même des symptômes observés. L'établissement des trichines dans les extrémités des muscles expliquera les douleurs rhumatoïdes qui surviennent dans cette infection ; le développement du ver cystique amènera nombre de troubles fonctionnels ou physiques, variables suivant l'organe qu'il sera venu habiter. Le médecin verra donc apparaître, puis évoluer devant ses yeux, un tableau symptomatique, dont seront constamment absents les troubles caractéristiques de l'acte embolie ou du phénomène thrombose.

La chose est plus nette encore lorsque, au lieu de ces parasites animaux, il s'agit de protozoaires, de végétaux microscopiques ou de microbes; et c'est alors la nature de l'embolus, la spécificité des êtres vivants contenus dans le thrombus, qui détermineront une symptomatologie éminemment variable en même temps qu'extrêmement complexe. A vouloir l'exposer, nous sortirions du cadre de cette étude et nous en viendrions à refaire ici l'histoire de l'infection purulente, de l'endocardite ulcéreuse, des maladies infectieuses, des généralisations cancéreuses, etc. Tout au plus me sera-t-il permis de rappeler que, parfois, les éléments parasitaires sont apportés par un caillot : les troubles mécaniques ouvrent alors la scène, pour faire place bientôt aux troubles vitaux qui résultent de la formation, au point où s'est arrêté l'embolus, d'un abcès, d'un foyer gangreneux, etc. Encore cette évolution en deux stades successifs n'est-elle point constante. On a pu voir, par exemple (obs. d'Ettlinger et Luzet) (¹), des débris de caillots, nés d'une endocardite infectieuse du

(¹) Ettlinger et Luzet, Étude sur l'endocardite puerpérale droite et ses complications pulmonaires. *Arch. gén. de méd.*, 1891, vol. I, p. 54.

cœur droit, donner naissance, par embolie pulmonaire, à un tableau clinique semblable en tout à celui de la broncho-pneumonie à foyers disséminés. Sauf de très rares exceptions, par conséquent, la symptomatologie de l'embolie animée n'appartient pas, je le répète, à l'embolie elle-même, mais à l'évolution vitale et naturelle du corps embolisé.

Le fait n'est pas moins frappant en ce qui concerne la thrombose. Là aussi, s'il arrive au thrombus, de pouvoir développer une certaine vitalité, c'est-à-dire si le sang qui le constitue enrobe une colonie vivante assez énergique pour manifester son existence, la symptomatologie se trouvera singulièrement modifiée par ce fait. Ce ne seront plus à proprement parler les signes et les accidents de la thrombose que nous aurons sous les yeux, mais ceux de la phlébite, dont la thrombose n'est plus qu'un incident, ceux du développement d'une tumeur, dont l'oblitération veineuse n'est plus qu'une complication.

Tels nous apparaissent les processus de l'embolie et de la thrombose, intimement liés l'un à l'autre dans nombre de cas, très distincts cependant, dans ce qu'on pourrait appeler leur but final, c'est-à-dire quant à leur rôle vis-à-vis de l'organisme. Liés intimement, ils le sont, puisque bien souvent l'embolie n'est que la suite de la dégénérescence et de la fragmentation d'un caillot de thrombose, et que d'autre part elle est suivie elle-même, au point où s'arrête le corps embolisé, d'une thrombose secondaire. Mais, quant à leurs rôles respectifs, ils diffèrent du tout au tout. La thrombose nous apparaît, en effet, comme le résultat de ce travail inconscient de l'organisme qui tend sans cesse à réparer les dommages que lui causent les actions morbides. Qu'est-ce, en effet, que ce caillot lamellaire qui vient couvrir une inégalité de la tunique interne, qui y adhère, qui s'organise, si ce n'est comme une tendance de la surface endovasculaire à retrouver l'état lisse qui lui est absolument nécessaire pour conserver au sang sa complète vitalité? Qu'est-ce que ce thrombus blanc qui se forme entre les lèvres d'une plaie veineuse ou artérielle, que sont ces coagula cruoriques qui viennent le doubler et le renforcer, s'ils ne représentent les principaux artifices que met en jeu l'organisme animal pour arrêter l'issue du sang et pour éviter la mort par hémorragie? Que sont encore ces caillots qui viennent oblitérer chaque tronc veineux partant d'un organe malade, d'un foyer de culture microbienne, si ce ne sont des barrières qu'élève en quelque sorte l'être vivant, pour empêcher la pénétration jusqu'au cœur de la place de ses ennemis microscopiques, des poisons qu'ils sécrètent, ou même de ceux qui dérivent de l'altération de fonctionnement de ses propres éléments cellulaires?

Il est vrai que parfois le mécanisme protecteur, une fois mis en mouvement, dépasse le but à atteindre, et que, par le fait de diverses circonstances, il se peut transformer en un élément de nuisance. Tel est le cas lorsque, aux couches déposées les premières à la surface interne d'un vaisseau important par son volume ou par sa fonction, viennent s'en

ajouter d'autres jusqu'à oblitérer la lumière de ce vaisseau. Tel est le cas aussi, lorsque, manquant de solidité, le caillot se fragmente pour donner naissance à l'embolie; car, tout au rebours de la thrombose, ce dernier processus semble n'entrer en jeu que pour aggraver le mal, ou le disséminer. Quel que soit l'élément que le courant sanguin vient à transporter, que ce soit un fragment de caillot inerte, que ce soit une gouttelette graisseuse, que ce soient des parasites animaux ou végétaux, les résultats de ce transport jusqu'aux rameaux de division de l'arbre circulatoire ne peuvent être que fâcheux. L'organisme jouit bien encore, à l'encontre de cet accident, de nombreux procédés de résistance qui peuvent en atténuer les effets déplorables. Mais il n'en reste pas moins que, considérée en elle-même, l'embolie se dresse, processus aggressif en quelque sorte, en face de la thrombose, processus éminemment défensif et conservateur.

DE L'INFLAMMATION [1]

Par Jules COURMONT

Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lyon.
Médecin des hôpitaux.

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS SUR L'INFLAMMATION — SON DOMAINE
HISTOIRE CRITIQUE DES THÉORIES DE L'INFLAMMATION
PRINCIPALES DÉFINITIONS PROPOSÉES
IDÉES QUI DIRIGERONT LA RÉDACTION DES CHAPITRES SUIVANTS

Généralités sur l'inflammation. — Son domaine. — Faut-il continuer à étudier ce processus? — L'histoire de l'inflammation est celle de presque toutes les doctrines successives qui ont dominé la médecine. Décrire l'inflammation dans tous ses détails, analyser minitieusement ses causes et ses effets serait tenter un traité à peu près complet de pathologie générale. Il est peu de découvertes étiologiques, de conceptions pathogéniques, effectuées dans le domaine médical, qui n'aient pas exercé leur influence sur la façon de comprendre un des chapitres de l'inflammation. Chaque étape parcourue sur la route des conquêtes scientifiques par l'expérimentation, appuyée sur l'observation médicale, a permis d'éclairer un des côtés du problème, encore bien obscur, de la physiologie pathologique de l'inflammation.

L'inflammation constitue, en somme, à l'heure actuelle, un chapitre de pathologie générale très vague et très complexe. Son domaine s'est successivement étendu, au point d'englober la plupart des processus morbides. Autrefois considérée comme un accident superficiel, défini par les quatre mots classiques : *rubor, tumor, calor, dolor*, l'inflammation s'est peu à peu annexée une foule de lésions chroniques et spécialement les scléroses : une sclérose des centres nerveux, une névrite, une cirrhose hépatique, l'artériosclérose, les néphrites, etc., sont des altérations inflammatoires. Une lésion spécifique comme le tubercule est également inflammatoire. L'inflammation prend sa part dans l'origine de

[1] La partie anatomo-pathologique de cette étude a été volontairement passée sous silence. Elle sera traitée plus loin par M. Letulle (p. 553).

nombreuses lésions dégénératives, elle pousse une incursion dans le domaine des tumeurs. D'un autre côté, beaucoup d'accidents considérés autrefois comme de simples congestions, comme des transsudations purement séreuses (hydrothorax, ascite cirrhotique, etc.), se réclament aussi de l'inflammation. C'est dire que ses limites sont aussi étendues que peu précises.

Aucune définition rigoureuse ne peut être donnée de l'inflammation. Chaque auteur propose la sienne, et la considère comme seule parfaite, s'étant placé à un point de vue différent de celui de ses prédécesseurs. L'un édifie une définition anatomique ne visant que les effets de l'inflammation, l'autre croit nécessaire d'énumérer tous les facteurs primordiaux dont l'ensemble constitue l'inflammation pour faire comprendre ce syndrome. L'entente est bien difficile. Aucun des actes élémentaires de l'inflammation n'est spécifique et ne peut avoir le pas sur les autres pour caractériser ce processus; il faut faire marcher de front un ensemble de phénomènes, au premier abord assez disparates, et arriver à former un tout, dont les limites mêmes sont presque impossibles à indiquer.

Une question se pose alors au seuil même de cette étude : Faut-il rayer l'inflammation des traités de pathologie générale? Faut-il conserver ce mot simplement comme l'expression d'une foule de syndromes que nos prédécesseurs ne savaient et ne pouvaient dissocier, et qu'ils reliaient les uns aux autres par des analogies grossières? Faut-il, à l'heure actuelle, où nous comprenons la complexité des phénomènes inflammatoires, où nous commençons à les décomposer en une série d'actes élémentaires, à apercevoir les nombreuses lois qui les régissent, où nous avons tellement reculé les limites de l'inflammation que nous les distinguons à peine, faut-il renoncer à définir et à étudier l'inflammation, en tant que processus général ayant une certaine individualité? Ne vaut-il pas mieux renvoyer le lecteur à la série des chapitres où seront traités en particulier chacun des facteurs constituants de l'inflammation?

Cette question n'est pas nouvelle. Elle s'est imposée, depuis longtemps, à l'esprit des observateurs. Magendie, Andral avaient déjà battu en brèche l'existence de l'inflammation. « L'expression d'inflammation, disait Andral, en 1829, dans son *Précis d'Anatomie pathologique*, est devenue tellement vague, son interprétation est tellement arbitraire, qu'elle a réellement perdu toute valeur. » En 1845, Vogel ne fait pas de chapitre spécialement destiné à l'inflammation dans son *Traité d'Anatomie pathologique*. En 1887, Thoma réclame encore la radiation du mot inflammation et sa disparition des traités classiques. Cette opinion a trouvé un assez grand nombre de défenseurs; elle s'appuie sur la foule d'expériences, à l'aide desquelles on a fouillé, depuis quelques années, la pathogénie de chacun des actes élémentaires de l'inflammation.

Ces mesures nous paraissent cependant trop radicales. On est bien obligé de convenir (le lecteur va d'ailleurs bientôt s'en apercevoir) qu'il est impossible de donner une définition de l'inflammation admise par

tous les auteurs, que ses limites sont confuses, et que la pathogénie aussi bien que le rôle de l'inflammation subiront encore longtemps les fluctuations des doctrines régnantes; il n'en est pas moins vrai qu'on est implicitement d'accord pour ranger sous le titre d'*inflammation* toute une série de phénomènes qui sont reliés entre eux par une cause commune et qui aboutissent à un petit nombre de résultantes; phénomènes qu'il est bon d'étudier côte à côte, parce qu'ils réagissent mutuellement les uns sur les autres; parce que, pour beaucoup d'esprits de premier ordre, ils concourent tous à une fin bien définie : la défense de l'organisme animal; et parce qu'enfin le but de la pathologie générale rationnelle est de tenter des synthèses toutes les fois qu'elles sont possibles. Ce traité ne pouvait donc se passer d'une partie spécialement écrite sur l'inflammation, comprenant un certain nombre de chapitres, où se trouveront condensées l'étude des réactions par lesquelles les éléments attaqués manifestent leur irritation et les discussions sur la valeur effective de ces phénomènes réactionnels, au point de vue de la création de la maladie ou, au contraire, de la défense de l'organisme. Un jour viendra probablement où le démembrement de l'inflammation s'imposera; nous ne le croyons pas encore né.

Histoire critique des théories de l'inflammation. — Avant d'essayer, à notre tour, de définir l'inflammation et de la délimiter, nous devons passer en revue et critiquer successivement les idées qui ont été émises dans la série des temps sur ce syndrome; nous devons mettre en relief le rôle de l'expérimentation, sans laquelle nous saurions bien peu de chose sur le mécanisme de l'inflammation.

Nous diviserons notre historique en trois périodes. Dans une première, qui s'étend depuis la plus haute antiquité jusqu'au milieu du XIXe siècle, nous rangeons toutes les théories plus ou moins fantaisistes, parfois très ingénieuses, quelquefois même approchant de très près la vérité, qui ont précédé la doctrine cellulaire de l'inflammation. La seconde commence en 1854 et se continue jusqu'à ces dernières années; c'est une période véritablement biologique, expérimentale, où les faits bien démontrés s'accumulent et se heurtent parfois. Elle est remplie par deux noms et deux théories : Virchow et la théorie du rôle exclusif des cellules fixes des tissus; Cohnheim et la théorie de la diapédèse, du rôle des cellules mobiles, migratrices, avec la réhabilitation de l'élément vasculaire dans le processus inflammatoire. La troisième période est toute moderne, elle est en pleine évolution. Les expériences se multiplient, le mécanisme de l'infection et de la défense de l'organisme s'élucide de jour en jour; ces données nouvelles amènent à une théorie éclectique de l'inflammation, où les idées de Virchow prennent la place qui leur est due, à côté de l'immortelle découverte de Cohnheim, complétée par celle des propriétés bactéricides, atténuantes, microbiophiles, agglutinantes ou antitoxiques des humeurs, du chimiotaxisme des leucocytes, de la phagocytose, etc., etc.

Première période. — Elle s'étend donc des premiers écrits de l'antiquité jusqu'aux travaux de Virchow. Hippocrate, Galien, Celse ne connaissaient naturellement que l'inflammation des parties superficielles du corps, accessibles à la vue et au toucher : la peau et les muqueuses. L'aspect d'une peau enflammée faisait penser à l'action du feu, à une combustion des tissus, et la fièvre, qui accompagnait presque toujours, au moins localement, les phénomènes inflammatoires, paraissait une preuve péremptoire de cette pathogénie simpliste. La définition de l'inflammation proposée par Celse est encore acceptée dans certains traités classiques qui ne sont pas très anciens : « *Rubor, tumor cum calore et dolore* ». Rougeur, tuméfaction, fièvre, douleur seront pendant bien des siècles les quatre éléments fondamentaux de toute inflammation, auxquels on ajoutera la perturbation fonctionnelle : *functio læsa*. Aujourd'hui, nous connaissons les inflammations profondes, chroniques, des organes parenchymateux, et nous savons qu'il peut y avoir inflammation sans douleur, sans fièvre notable, et que la congestion et la tuméfaction des tissus peuvent n'être appréciables qu'au microscope.

Comment les anciens expliquaient-ils ces quatre symptômes cardinaux? A quelle cause première les attribuaient-ils? Hippocrate pensait qu'une irritation locale attirait au point lésé un afflux exagéré de sang ou d'humeurs, opinion traduite par l'adage : *ubi stimulus, ibi fluxus*. Telle est l'origine de toutes les théories humorales, bien qu'Hippocrate ait fait jouer un certain rôle aux parties solides, aux tissus. La grande erreur de l'école hippocratique fut de confondre les artères avec des conduits aériens : pour Erasistrate, il y avait inflammation lorsque le sang s'égarait dans les artères considérées comme les vaisseaux de l'air.

Galien fit faire un grand progrès à la conception de l'inflammation en montrant la fausseté de l'opinion d'Érasistrate; il admit que le sang est contenu dans les artères. Ce sang, échauffé, distend les vaisseaux, transsude dans les tissus, s'altère, et est l'origine de différents phlegmons, suivant les humeurs avec lesquelles il se mélange. Galien eut le tort de ne tenir aucun compte des tissus dans sa théorie de l'inflammation; néanmoins la doctrine galiénique s'imposa aux médecins jusqu'à la Renaissance. Sydenham, en 1666, parle encore du sang en coction qui afflue au point malade, transsude et s'altère. Le sang normalement immobile se déplace lorsqu'il y a inflammation.

La découverte de la circulation du sang par Harvey devait profondément modifier les idées des médecins sur la pathogénie de l'inflammation. Celle-ci devint le résultat de l'arrêt du sang, de sa stagnation, d'un trouble apporté à la circulation, au lieu de succéder à un afflux anormal. Le sang stagnant entrait alors en effervescence, s'enflammait. Des réactions chimiques, sorties de l'imagination de Sylvius, de Willis et de tant d'autres, prétendaient éclairer cette altération du sang.

Les auteurs qui suivirent s'acharnèrent à découvrir la cause de la stase sanguine, origine de toute inflammation. Nous ne nous attarderons pas à

discuter les théories vitalistes nébuleuses de Van Helmont, de Müller, etc., dans lesquelles on voit l'*archée*, âme matérielle cependant impondérable, être la cause de tous les actes organiques et entretenir un conflit entre un alcali et un acide volatil. Boerhaave, en 1708, s'en tenant aux faits observés, fonda une théorie mécanicienne qui jouit pendant longtemps d'une vogue considérable. Pour lui, le seul facteur de l'inflammation résidait dans l'obstruction des capillaires, celle-ci pouvant être due soit à la viscosité du sang, soit au rétrécissement des vaisseaux. C'est donc à Boerhaave, et à son commentateur Van Swieten, qu'on doit la première notion du rôle joué dans l'inflammation par la vaso-motricité. Malheureusement, ces subtils observateurs ne purent complètement résister aux idées en cours à leur époque, et supposèrent que le sang sortait alors de ses voies naturelles (renouvelant ainsi l'erreur d'Érasistrate) pour pénétrer dans des vaisseaux où il n'entrait pas normalement. Les liquides extravasés se corrompaient, fermentaient et arrivaient à former un foyer purulent. Si cette fermentation manquait, l'inflammation pouvait se terminer par résolution, induration ou gangrène.

Hoffmann admettait aussi que la stase sanguine était due à une contraction spasmodique des capillaires, et aboutissait au reflux du sang dans les vaisseaux les plus fins qui normalement ne contiennent que de la lymphe.

Stahl et l'école animiste mettaient la suite des symptômes inflammatoires sur le compte de l'*âme prévoyante* qui augmentait l'impulsion du cœur pour lever l'obstacle à la circulation du sang. Si l'obstacle résistait, les parties colorées du sang se résorbaient pour laisser seulement la partie blanche, le pus. Faut-il voir dans cette théorie fantaisiste l'embryon de la vérité sur l'origine leucocytaire du pus?

Les idées d'Hippocrate, faisant jouer aux parties solides, aux tissus un certain rôle dans l'inflammation, étaient tombées depuis longtemps dans l'oubli, lorsque Haller et Spallanzani firent revivre cette ancienne doctrine, en mettant en relief, dans la pathogénie de l'inflammation, la notion de l'*irritabilité propre des tissus*, à côté des phénomènes vasculaires. Le progrès était considérable : l'inflammation n'était plus une simple modification de la circulation, elle se distinguait de la congestion. C'est l'irritation d'une région des tissus qui est la cause de l'afflux du sang vers ce point lésé ; il se produit une sorte d'attraction. La fièvre correspond à l'intensité de l'irritation, la chaleur étant produite sur place; la douleur est due à la compression des nerfs par l'œdème. Le point fatalement obscur était la nature de cette irritabilité; nous ferons grâce au lecteur des discussions qui surgirent.

Vers 1783, Fabre devait réfuter définitivement l'erreur qui consistait à faire entrer le sang enflammé dans les vaisseaux lymphatiques.

Jusqu'alors, la stase sanguine, origine de toute inflammation, était universellement attribuée au spasme des petits vaisseaux. Berlinghieri, et bien d'autres, opposent à la théorie du spasme celle de l'*atonie vascu-*

laire; les vaisseaux relâchés se laissant anormalement distendre. La possibilité de la vaso-dilatation faisait son apparition.

Vers le milieu du XVIIIe siècle, on admettait, en somme, pour expliquer l'inflammation, une certaine irritabilité des tissus capable d'attirer le sang, au moyen de la contraction spasmodique ou, au contraire, de l'atonie des petits vaisseaux. Certains y ajoutaient un nouveau facteur : l'altération primitive (àcreté) du sang et des humeurs, ce que Borsieri appelait la *diathèse inflammatoire du sang*. Cette diathèse consistait en un excès de la matière glutineuse du sang, en une surabondance de sa partie fibreuse, la croûte phlogistique. Stase sanguine, irritabilité des tissus, altérations du sang étaient les trois phénomènes qui résumaient l'inflammation.

Ici se placent les travaux de Hunter. Ils sont excessivement remarquables et soutiennent, en 1795, les idées qui devaient devenir classiques un siècle plus tard. Hunter, rompant avec toutes les traditions et ne s'appuyant que sur ses propres observations, institue les premières expériences que nous ayons encore rencontrées sur notre route. Avec l'apparition de l'expérimentation, un premier rayon éclaire cette pathogénie si embrouillée de l'inflammation.

Pour Hunter, l'inflammation est un processus *actif*, une exagération de la vitalité des parties, un phénomène *souvent salutaire*; il compare l'inflammation d'un tissu à l'hypertrophie de la matrice en gestation : comparaison évidemment fausse mais qui constituait pour l'époque un énorme progrès.

Hunter admet la *dilatation active* des petits vaisseaux, amenant un afflux de sang. Il a remarqué les pulsations violentes des petites artères des régions enflammées et la couleur rouge du sang veineux qui en provient; il y a donc accélération notable de la circulation. Pour s'en assurer, il enflamme par congélation l'oreille d'un lapin et injecte ensuite le système circulatoire de la tête de l'animal. Il voit nettement la dilatation de tous les vaisseaux de l'oreille gelée. Il compare cette dilatation à la rougeur émotionnelle, à la rougeur qu'on produit en frictionnant énergiquement la peau, et fait remarquer, à juste titre, que cette congestion n'est pas encore de l'inflammation. Pour que l'inflammation existe, il faut des altérations anatomiques des tissus et surtout « l'épanchement en dehors des vaisseaux de la lymphe coagulable et plastique ». Il pense que cette lymphe s'organisera plus tard.

L'augmentation de chaleur locale au niveau de la région enflammée est due à l'afflux du sang; elle ne peut dépasser la chaleur des viscères. Ces observations sont basées sur des expériences thermométriques.

Les idées de Hunter étaient trop remarquables, et devançaient trop l'époque où elles étaient émises, pour avoir, comme elles l'auraient dû, influencé la fin du XVIIIe siècle. Le grand mérite de l'auteur, et il le doit à l'expérimentation, est d'avoir opposé l'accélération de la circulation de la région enflammée à la stase, d'avoir montré que la congestion in-

flammatoire est active et a d'autres caractères que la congestion passive. Les congestions passives sont violacées, œdémateuses, sans battements, s'accompagnent d'abaissement de température : elles n'ont rien d'inflammatoire.

Bichat avait une conception purement vitaliste de l'inflammation qui était, pour lui, une exaltation des forces vitales des tissus. Il n'apporta pas en physiologie pathologique les idées géniales qui avaient présidé à la spécialisation anatomique des lésions dans les tissus.

Avec Broussais (1807-1834), nous arrivons à la célèbre *théorie des phlegmasies*. L'inflammation est une maladie et non un syndrome, c'est l'essence de toute maladie non spécifique. Nous empruntons les lignes suivantes au professeur Bouchard pour caractériser cette époque de l'histoire de l'inflammation [1] :

« L'inflammation, il y a cinquante ou soixante ans, c'était mieux qu'une lésion, mieux qu'un trouble physiologique, c'était une maladie. C'était la *maladie*, à une époque où la maladie, c'était l'irritation. L'irritation qui était plus ou moins récente prit un nom ancien; on l'appela l'inflammation.

« En face de l'exagération de Broussais et des doctrinaires de son école, il faut reconnaître que la masse des médecins, à cette période d'engoûment, acceptait encore cependant qu'il y avait une variole qui n'était pas une pure dermatite, une syphilis qui n'était pas une association fortuite de cutites, de pharyngites, d'adénites, de périostites, même une fièvre typhoïde qui n'était pas une simple entérite folliculeuse. Mais il faut reconnaître aussi qu'en dehors de quelques maladies dont la cause ou dont la lésion n'appartenait qu'à elles, tout le reste ou presque tout le reste, c'était l'inflammation.

« L'inflammation, c'était le fond commun des maladies non spécifiques; c'était la chose essentielle; pour abréger, on disait l'*essence* de la maladie, et, à l'aide d'un synonyme, cela devenait la *nature* de la maladie. »

En somme, comme le dit Herrmann, les travaux français de cette période accusent surtout des progrès notables en ce qui concerne l'anatomie pathologique de l'inflammation, mais, au point de vue physiologique, les nuages du vitalisme continuent à planer. L'irritabilité était devenue une conception tellement vague qu'il était presque impossible d'y attacher aucune idée précise.

Le microscope, les expériences physiologiques allaient permettre aux études pathogéniques de faire de nouveaux progrès. Déjà Wilson, en 1801, et Boraston, en 1808, avaient inauguré, sur la membrane interdigitale de la grenouille et sur le mésentère du lapin, l'observation microscopique du processus inflammatoire. Depuis cette époque, une foule d'expérimentateurs (Hastings, Thomson, Burdach, Vogel, Lebert, Henle, Küss, Weber, Lister, etc., etc.) suivirent cette voie. On enflammait à

[1] BOUCHARD, Examen des doctrines de l'inflammation. *Semaine médicale*, 15 avril 1891.

l'aide d'agents mécaniques, thermiques, caustiques, etc. Le résultat était toujours le même. Après un resserrement, d'ailleurs inconstant, des capillaires, s'établissait une dilatation notable du réseau vasculaire avec accélération de la circulation; finalement, la stase sanguine, l'arrêt complet du sang dans la région enflammée terminait la scène. C'était mettre d'accord les anciennes doctrines opposées de l'accélération et de la stase du sang. Les discussions recommencèrent sur la question de savoir si l'accumulation du sang était due au relâchement ou au spasme des vaisseaux. Elles dureraient encore si les anatomistes n'avaient successivement démontré l'existence des fibres musculaires des artères (Henle) et des veinules, leur absence dans la paroi des capillaires (Koch et Bidder), la présence de nerfs vasculaires (Lobstein, Rudolphi, Purkinje), si les physiologistes, à la suite de Claude Bernard, n'avaient découvert l'action vaso-motrice, constrictive ou dilatatrice de ces nerfs. Nous verrons à la troisième période toutes ces notions servir à une théorie définitive des phénomènes vasculaires de l'inflammation.

Dans la première moitié du xixe siècle, l'étude chimique des exsudats avait fait revivre les anciennes idées sur les altérations du sang dans l'état inflammatoire. On analysait avec soin la couenne inflammatoire, les caractères et proportions de la fibrine. Cruveilhier réduisait même l'inflammation à une thrombo-phlébite capillaire. Tout le monde admettait que la fibrine était augmentée dans les phlegmasies; Denis, en 1838, donne le chiffre du 15 pour 1000 de cette substance au lieu de 2,5 pour 1000. Pour Andral (1843), cette modification est le caractère essentiel de l'inflammation. Becquerel et Rodier, Zimmermann, Simon, etc., confirment ces vues. Becquerel et Rodier ayant noté la diminution de l'albumine du sang dans les phlegmasies, on pensait couramment que la fibrine augmentait aux dépens de l'albumine.

Rokitansky, ne retrouvant pas toujours cette augmentation de la fibrine, admit une modification *qualitative* de la fibrine, la *crase fibrineuse* (théorie des crases).

Nous verrons, plus tard, que toutes ces recherches chimiques ne pouvaient, à cette époque, aboutir à aucun résultat.

Il nous faut encore signaler la *théorie de l'attraction* prônée par Haller, Vogel, Brown-Séquard, etc. Elle est intéressante en ce sens qu'elle peut, à la rigueur, être considérée comme l'ancêtre de la théorie actuelle des substances chimiotactiques qui attirent les leucocytes vers le point lésé. Ces auteurs parlaient d'une affinité entre le sang et les tissus, d'une attraction de ces derniers sur les éléments du sang. Le principal effet de l'irritation inflammatoire était d'augmenter l'attraction entre le parenchyme irrité et le sang; les troubles de la circulation n'arrivaient que secondairement.

Bientôt les idées allaient se modifier de fond en comble quant à la pathogénie de l'inflammation. On avait aperçu des cellules dans les exsudats inflammatoires. Ces cellules ressemblaient aux globules blancs du sang.

D'où venaient-elles? C'est alors que vit le jour la *théorie des blastèmes* inaugurée par Schwann; ces éléments nouvellement formés naissent de toutes pièces au sein du liquide exsudé des vaisseaux; il s'agit d'une véritable génération spontanée. Ch. Robin fut, en France, le plus célèbre défenseur de la théorie des blastèmes.

La première période de l'histoire des doctrines de l'inflammation est terminée; l'observation, l'expérimentation vont la faire entrer dans une voie biologique; les idées vont marcher à pas de géants.

Deuxième période. — La pathologie cellulaire a vu le jour de 1854 à 1862; Virchow en est le père. Il eut naturellement des précurseurs, mais aucun ne peut lui contester la gloire d'avoir édifié la théorie dans toute sa généralité et sa fécondité.

La cellule est l'élément fondamental de tout tissu normal ou pathologique; elle constitue une individualité autonome possédant toutes les propriétés essentielles à la vie et réagissant contre les impressions ambiantes. Tous les phénomènes vitaux, que nous observons soit en physiologie, soit en pathologie, sont décomposables en actes cellulaires. La cellule peut réagir, elle est douée d'*irritabilité* qui se manifeste sous trois formes : l'irritabilité *fonctionnelle*, spéciale à la fonction de chaque cellule différenciée : musculaire, nerveuse, etc.; l'irritabilité *nutritive*, servant à sa nutrition, et l'irritabilité *formative* correspondant à sa prolifération. Chaque cellule prolifère donc par division, et chaque cellule est une partie d'une cellule antérieure; la génération spontanée, la théorie des blastèmes est réduite à néant : *Omnis cellula a cellulâ.* Telle fut la formule avec laquelle Virchow édifia la théorie cellulaire sur les ruines des doctrines de son époque.

Virchow appliqua immédiatement ses idées à la pathogénie de l'inflammation. Celle-ci consiste en une irritation des cellules de la région lésée; ces cellules réagissent, activent leur nutrition d'une façon inaccoutumée, en empruntant au sang et aux tissus voisins des substances nutritives. Cette assimilation exagérée entraîne, secondairement, comme dans tout organe dont la fonction est activée, de la congestion vasculaire, l'exsudation étant nécessaire à la suractivité de la cellule. La congestion devient ainsi un phénomène accessoire. Ce sont les cellules du tissu enflammé qui produisent les cellules de l'exsudat, les globules du pus, en un mot toutes les cellules anormalement rencontrées dans le foyer inflammatoire. A l'irritation nutritive, a succédé l'irritation formative, d'où la prolifération. L'inflammation n'est, en somme, que l'exagération de phénomènes physiologiques normaux.

Il y a deux parties bien nettes dans la théorie de Virchow : l'une qui attribue à la cellule irritée la propriété de proliférer et de créer une lésion inflammatoire; l'autre qui dénie toute importance aux phénomènes vasculaires dans la genèse de l'inflammation. La première était très juste, ou tout au moins contenait une part de la vérité; reléguée au second plan par Cohnheim, elle reprend actuellement une grande partie

de son importance. La seconde, qui consiste à ne considérer les phénomènes vasculaires que comme un accessoire sans importance, et qui paraissait bien démontrée à Virchow par l'existence d'une inflammation des tissus privés de vaisseaux (cornée, cartilages), est au contraire une erreur qui n'occupera pas longtemps la pathologie générale.

Virchow n'avait eu en vue que les cellules fixes des tissus; il appartenait à Cohnheim de faire jouer dans l'inflammation un rôle capital aux *cellules migratrices*, de découvrir la diapédèse, de remettre au premier plan les modifications vasculaires et de reléguer assez loin (c'était une exagération en sens inverse) le rôle de cellules fixes des tissus. Les travaux de Cohnheim ont donc entraîné dans les doctrines de l'inflammation un bouleversement encore plus complet que ceux de Virchow, qui ont immédiatement, par cela même, passé au rang des opinions surannées. En réalité, Virchow avait vu une part de la vérité, et Cohnheim complétait très heureusement les découvertes de son prédécesseur. Il redressait en outre les erreurs relatives au rôle minime accordé par Virchow à la dilatation vasculaire.

Cohnheim, comme Virchow, avait eu des précurseurs. Depuis longtemps, les auteurs avaient été frappés de la ressemblance des globules du pus avec les globules blancs du sang. Kaltenbrunner, Addison, Zimmermann et d'autres avaient soutenu l'identité des deux espèces de cellules. Döllinger, en 1819, J. Müller, en 1824, Koch et Hassall avaient même entrevu la diapédèse; Dujardin l'avait positivement indiquée, à la suite de ses observations sur la queue du têtard, en 1824. Waller avait nettement décrit, en 1846, le processus de l'émigration. On ne comprit la portée de ces faits qu'en 1866, lorsque Cohnheim publia ses fameuses expériences sur le mésentère de la grenouille.

Nous analyserons plus loin, avec grands détails, les travaux de Cohnheim, qui sont encore aujourd'hui la base de la doctrine actuelle de l'inflammation et de la défense de l'organisme contre l'infection. Disons simplement que Cohnheim montra le rôle capital joué dans l'inflammation par la dilatation du réseau vasculaire, l'accélération puis le ralentissement et l'arrêt du courant sanguin, la margination des leucocytes, leur issue à travers les capillaires (diapédèse), la transsudation d'une partie du plasma sanguin, la migration des leucocytes loin des vaisseaux à travers les tissus enflammés. Les cellules des exsudats, les globules du pus étaient des leucocytes vivants ou morts. Le leucocyte était le centre des phénomènes inflammatoires. L'inflammation des tissus privés de vaisseaux, comme la cornée, rentrait dans la règle générale, car les leucocytes qui l'opacifiaient venaient des vaisseaux dilatés périkératiques. Dilatation vasculaire, exsudation plasmatique, diapédèse étaient les trois facteurs de l'inflammation.

La théorie de Virchow fut momentanément abandonnée. Nous allons voir un juste éclectisme s'opérer pendant la troisième période, période

actuelle, et les cellules fixes des tissus reprendre, à côté des leucocytes, le rôle qui leur avait été momentanément enlevé (1).

Troisième période. — La troisième période de l'histoire de l'inflammation n'est pas close à l'heure actuelle. C'est une phase d'éclectisme basé sur les innombrables expériences réalisées pendant ces dernières années à propos de chaque point de la pathologie générale infectieuse. Ce qui domine en effet l'histoire actuelle de l'inflammation, c'est celle de l'infection. La grande majorité des lésions inflammatoires sont des lésions infectieuses; il était naturel que les immenses progrès réalisés dans le domaine de la pathogénie de l'infection et de la résistance de l'organisme, l'explication enfin fournie de l'attaque et de la défense, retentissent profondément sur les idées ayant trait à l'inflammation. Cette troisième période est presque exclusivement expérimentale, et les travaux qui la remplissent ont pour but à peu près unique d'élucider le mode d'action des microbes, et celui de la réaction de l'organisme. On peut donc affirmer qu'une grande phase de l'histoire des théories microbiennes rentre dans le cadre plus général de l'histoire de l'inflammation. C'est dire que nous serons bref dans cette phase de notre histoire critique, tous les noms des expérimentateurs de ces dernières années devant revenir constamment sous notre plume dans le courant de notre étude.

Rappelons sommairement que si la découverte pastorienne des microbes pathogènes nous a enseigné quelle était la cause première de l'inflammation, le mécanisme intime de ce processus n'en eût pas été beaucoup plus éclairé sans la découverte des substances solubles d'origine microbienne. A Toussaint, Chauveau, Bouchard, Charrin, E. Roux, Arloing, revient l'honneur d'avoir montré que les microbes pathogènes agissent sur l'organisme par les substances solubles qu'ils sécrètent; à mon maître Arloing revient, plus spécialement, celui d'avoir isolé la première substance diastasique phlogogène, d'avoir, le premier, fait de l'inflammation avec les toxines d'un microbe trouvé dans les lésions de la péripneumonie du bœuf. Nous verrons au chapitre *Suppuration*, l'histoire de ces substances phlogogènes et pyogènes (Arloing, de Christmas, etc.).

L'étude des substances solubles, d'origine microbienne, vaccinantes, prédisposantes, a également marqué de son empreinte certains chapitres de l'inflammation.

Nous reviendrons fréquemment sur les idées de Metchnikoff, qui s'est fait l'apôtre de la *phagocytose*. Dans de nombreux travaux personnels, et dans ceux de ses élèves, le savant zoologiste a fouillé le rôle des propriétés irritatives et digestives du protoplasma cellulaire dans la défense de l'organisme contre les microbes envahisseurs.

A côté de la phagocytose, se placent les propriétés bactéricides ou atté-

(1) Pour tous les renseignements bibliographiques concernant ces deux premières périodes, le lecteur se reportera à l'article si documenté de Herrmann : INFLAMMATION, dans le *Dictionnaire des sciences médicales* de Dechambre.

[J. COURMONT.]

nantes des humeurs des animaux vaccinés, faits capitaux dans l'histoire de l'immunité et aussi de l'inflammation. Les leucocytes sont non seulement des phagocytes, mais plus encore peut-être des cellules sécrétant ces produits défensifs. Il est à peine besoin de rappeler la part de l'École allemande et, en France, celle de l'École du professeur Bouchard, et particulièrement de ses élèves Charrin et Roger, dans l'édification de ces doctrines humorales. J'ai moi-même contribué à établir la réalité de ces produits atténuants dans le sérum des lapins vaccinés contre le staphylocoque pyogène, tandis que celui des lapins prédisposés contient des substances microbiophiles.

Behring et Kitasato, et tous ceux qui ont si brillamment marché sur leurs traces, ont mis en relief les propriétés antitoxiques que peuvent acquérir les humeurs des vaccinés contre certaines affections, ouvrant ainsi un nouvel horizon à la thérapeutique, et influençant certaines idées doctrinales qui touchent à l'inflammation.

Massart et Bordet, Gabritchewsky, etc., appliquent aux migrations des leucocytes dans l'organisme animal les données connues sur les propriétés chimiotactiques de certaines cellules végétales vis-à-vis de liquides spéciaux. L'afflux considérable de leucocytes dans la région enflammée, et surtout leur marche hors des vaisseaux vers le point irrité, reçoit ainsi un complément d'explication qui rend tangible ce que cet acte avait d'un peu trop nuageux et vitaliste.

L'étude des substances agglutinantes montre que ces dernières peuvent être, dans une certaine mesure, sinon une des causes, au moins un témoin des efforts défensifs de l'organisme (Paul Courmont, Nicolas).

On découvre, en même temps, que l'inflammation s'accompagne fréquemment de *leucocytose*, c'est-à-dire d'augmentation, grâce à une prolifération abondante, du nombre des leucocytes circulant.

Chauveau, Arloing, Bouchard, Charrin, Gley, J. Courmont, Doyon, Rodet appliquent les méthodes physiologiques, et plus spécialement graphiques, à l'étude des substances solubles microbiennes. Les modifications vasculaires qui marquent le début de l'inflammation sont expliquées par l'exagération ou la diminution d'actes réflexes grâce à l'action des toxines (Bouchard, Charrin et Gley, Arloing).

Une foule de lésions, on peut dire toutes les lésions inflammatoires, sont expérimentalement reproduites sur l'animal à l'aide des seules toxines; il n'est pas jusqu'au tubercule qu'on ne puisse reproduire en l'absence de bacilles vivants. J. Courmont et Doyon engendrent même des inflammations localisées à l'intestin grêle, chez le chien, en injectant la toxine diphtérique dans la circulation générale, c'est-à-dire loin du point où se fera la lésion, qui se trouve ici témoigner la porte de sortie du poison et non plus l'attaque. L'histoire de la suppuration sera des plus suggestives à ce point de vue.

L'anatomie pathologique ne reste pas non plus inactive, ainsi que notre collaborateur Letulle le montrera dans la seconde partie de cette étude.

L'origine des cellules du pus, la part prise par les cellules fixes dans la genèse de l'inflammation s'élucident. On discute sur la destinée ultérieure des leucocytes. Bard défend, avec conviction, en France, la théorie de la spécificité cellulaire, si grosse de conséquences pour l'explication de l'organisation des tissus enflammés. Je laisserai volontairement de côté ces points d'anatomie générale, qui sont du ressort de Letulle.

Enfin, la chimie nous fait connaître la composition des exsudats inflammatoires comparée à celle du sérum; elle nous éclaire sur l'origine de la fibrine, sur les causes de la coagulation, et par conséquent des fausses membranes inflammatoires. Les noms d'Hammerschlag, Gautier, Schmidt, Arthus et Pages reviendront souvent lorsque nous traiterons des exsudats.

On le voit, la simple énumération des noms d'auteurs dont les travaux ont contribué à éclaircir la pathogénie de l'inflammation, pendant ces vingt dernières années, dépasserait les limites de notre article. Nous devons nous borner.

Travaux d'ensemble récents sur l'inflammation. — Jetons, cependant, un coup d'œil sur les publications qui ont tenté, depuis quelques années, de traiter l'inflammation elle-même, de synthétiser les découvertes récentes et d'en faire profiter la physiologie générale de ce processus.

En 1892, Metchnikoff public une très intéressante série de Leçons, faites en 1891, à l'Institut Pasteur, sur la *Pathologie comparée de l'inflammation* (1). Il déclare, en commençant, qu'il traitera l'inflammation en zoologiste, déclaration profondément vraie qui explique l'originalité de l'ouvrage, mais aussi les divergences de vue qui sépareront l'auteur des pathologistes. Metchnikoff part d'une méthode excellente pour étudier un organe anatomique ou une fonction physiologique. Les phénomènes sont tellement complexes chez les Vertébrés supérieurs qu'ils sont difficiles à analyser; il vaut mieux choisir, comme sujets d'expérience, des êtres situés plus bas sur l'échelle zoologique; tout se présente alors à l'observateur avec une grande simplicité. Cela est très vrai en physiologie (et encore ne faut-il pas descendre aux derniers échelons du monde animé); nous verrons dans un instant que le pathologiste ne peut s'écarter à ce point des organismes malades auxquels il veut appliquer les conclusions de ses expériences.

Metchnikoff déclare qu'il existe des maladies infectieuses chez les êtres les plus inférieurs, et chez ceux-ci des phénomènes réactionnels. Deux espèces d'un même genre peuvent s'attaquer, et l'une devenir la parasite de l'autre (cela se voit par exemple chez les Acinétiens); Metchnikoff appelle cela une « véritable infection »: il s'agit en réalité de parasitisme et l'inflammation ne me paraît pas avoir de rapports bien étroits avec les phénomènes réactionnels que présentent ces Infusoires.

L'auteur passe en revue les principales opinions émises sur l'inflam-

(1) E. Metchnikoff, *Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation*, faites à l'Institut Pasteur, en avril et mai 1891. Paris, 1892.

mation, constate la difficulté de la limiter, l'impossibilité de la définir et propose sa méthode analytique pour jeter un peu de lumière dans ce chaos. En opérant sur la grenouille, animal à sang froid, on a vu que la chaleur n'était pas un facteur indispensable de l'inflammation ; en expérimentant sur des animaux encore plus inférieurs, on produira de l'inflammation sur des êtres sans vaisseaux, et en dernière analyse, on se trouvera en présence d'êtres unicellulaires qui réagiront en englobant et digérant leurs agresseurs : l'inflammation se réduira à la phagocytose. L'inflammation n'est donc en somme que l'acte de la phagocytose se compliquant chez les animaux supérieurs de phénomènes nerveux, vasculaires, de karyokinèse, etc.

Chez les êtres unicellulaires (par exemple l'Amibe envahie par les Microsphæra), la réaction se produit uniquement par les propriétés digestives du protoplasma envahi. Avec les corps polycellulaires, on voit apparaître (plasmode des Myxomycètes) un perfectionnement de l'irritabilité, les propriétés de chimiotoxie négative ou positive, l'accoutumance aux toxines, etc.

Étudiant le règne animal, Metchnikoff note des cellules phagocytaires chez les Spongiaires, les Cœlentérés, êtres qui n'ont encore ni vaisseaux, ni plasma, ni globules sanguins. En remontant dans la série des animaux, le savant zoologiste montre la phagocytose s'exerçant chez les Arthropodes, les Mollusques, les Tuniciers ; c'est même chez un mollusque injecté avec de l'indigo que Hœckel découvrit la phagocytose, en 1862. Tous ces animaux, ayant un système vasculaire incomplètement clos, ne peuvent offrir de diapédèse. On ne connaît qu'un seul exemple de diapédèse chez les Invertébrés : les Ascidies sont recouvertes d'une tunique placée en dehors de l'épiderme de l'animal ; cette tunique cellulosique renferme beaucoup de cellules amiboïdes mobiles ; ce sont des leucocytes d'origine mésodermique, immigrés à travers les parois épidermiques de l'animal (Kowalewski). En somme, tous les Invertébrés, munis de globules du sang, amiboïdes et phagocytaires, ont la propriété de produire une accumulation de ces cellules autour des points lésés, à travers leur circulation lacunaire.

Chez les Vertébrés, il peut y avoir une véritable « réaction inflammatoire sans l'intervention du système vasculaire ou du système nerveux », réaction purement cellulaire qu'on observe, entre autres, chez les jeunes larves de *Triton tæniatus*. Si l'on cautérise le bord de la nageoire caudale d'une de ces larves, ce sont les cellules fixes qui réagissent, les vaisseaux ne prennent pas part à la réaction, il ne se produit pas de diapédèse. L'inflammation est donc purement cellulaire chez les embryons de Vertébrés comme chez les Invertébrés. Donc : « la source essentielle, le *primum movens* de l'inflammation, consiste en une réaction phagocytaire de l'organisme animal. Tout le reste constitue des accessoires de ce phénomène pour faciliter l'accès des phagocytes vers l'endroit lésé. »

Metchnikoff décrit ensuite les différentes variétés de leucocytes et insiste sur leurs propriétés ; les leucocytes mononucléaires et les poly-

nucléaires neutrophiles d'Ehrlich sont ceux qui prennent la plus grande part à l'inflammation. Ils peuvent, en outre, se transformer en cellules épithéliales et géantes.

Passant aux cellules endothéliales des vaisseaux, l'auteur admet leur contractilité et leur pouvoir phagocytaire. Il en est de même des cellules endothéliales lymphatiques, de celles de l'épiploon. Le tissu conjonctif joue un rôle moins important.

La diapédèse n'est pas corrélative de la dilatation vasculaire, elle tient aux propriétés chimiotactiques; Metchnikoff est sur ce point d'un avis complètement opposé à Bouchard et son école.

L'action phagocytaire est aussi nette dans les inflammations chroniques; les tissus fixes n'y prennent pas une part plus grande. Ainsi, pour Metchnikoff, « le tubercule est composé d'une réunion de phagocytes d'origine mésodermique qui affluent vers les endroits où se trouvent les bacilles et les englobent ». Ce sont surtout les leucocytes mononucléaires qui édifient le tubercule; cela est très net dans la tuberculose du Mérione.

L'étude de l'inflammation séreuse qui rentre si difficilement dans les cadres précédents permet à l'auteur de discuter les propriétés des humeurs et exsudats. Pour lui, « l'inflammation séreuse se présente toujours comme un phénomène d'ordre beaucoup moins important que l'inflammation par excellence, c'est-à-dire celle qui est accompagnée d'une accumulation de phagocytes dans le foyer enflammé ».

Comme conclusions, Metchnikoff rejette absolument les théories de Virchow et de Cohnheim; l'inflammation est un phénomène de défense de l'organisme. Le *primum movens* de la réaction inflammatoire est une action digestive du protoplasma vis-à-vis de l'agent nuisible : « L'élément essentiel et prédominant d'une inflammation typique consiste en une réaction des phagocytes contre l'agent nuisible »..., « réaction qui tantôt s'accomplit par les phagocytes mobiles seuls, tantôt avec le concours des phagocytes vasculaires ou celui du système nerveux ».

Telle est la théorie que l'auteur appelle la théorie biologique ou comparée de l'inflammation.

Elle est défendue avec un talent que personne ne conteste, et est présentée d'une façon très séduisante. L'inflammation est une réaction de l'organisme qui se défend; cette réaction se fait dans toute l'échelle des êtres au moyen des propriétés digestives du protoplasma, de la phagocytose. Tout le reste n'est qu'accessoire.

Nous ne pouvons nous ranger à cette conception. Les faits sur lesquels elle repose sont vrais et bien étudiés, mais l'interprétation ne peut cadrer avec l'idée qu'un pathologiste doit se faire de l'inflammation. Alors que pour Metchnikoff l'inflammation existe dans toute la série des êtres, confondant ainsi arbitrairement les mots : défense, phagocytose, inflammation, nous admettons précisément que l'inflammation est constituée par l'ensemble des phénomènes qui, *chez les êtres bien différenciés*, ayant un système nerveux, des canaux vasculaires, des cellules migra-

trices, manifestent la réaction de l'organisme en un point précis et préparent la défense en ce point; les actes inflammatoires facilitent, entourent pour ainsi dire la défense cellulaire (intra- ou extra-cellulaire), ils l'organisent dans une région donnée, ils ne la constituent pas. Metchnikoff ne voit dans l'inflammation que la phagocytose et laisse au troisième plan les phénomènes vasculaires, diapédétiques qu'il ne considère pas comme indispensables. Nous estimons, au contraire, que l'inflammation réside dans les actes qualifiés d'accessoires par Metchnikoff; grâce aux troubles vasculaires, l'exsudation s'opère, la diapédèse s'établit, le leucocyte s'accumule au point irrité; il manifeste une grande suractivité proliférative partagée par les cellules fixes de la région enflammée, la tumeur inflammatoire est constituée : la défense est préparée. Le leucocyte, la cellule fixe pourront alors lutter par phagocytose, par sécrétion de substances bactéricides ou autres; il leur arrivera, au contraire, d'être *plus nuisibles qu'utiles* à l'organisme qu'ils veulent défendre; mais ce sont là des actes secondaires, inconstants, qui sont des conséquences, des aboutissants de l'inflammation, mais ne sont pas l'inflammation elle-même; ils peuvent manquer dans l'inflammation, ils peuvent exister sans inflammation. L'inflammation est un processus autrement complexe que la phagocytose, elle ne peut exister chez les êtres unicellulaires.

D'ailleurs la phagocytose, prise dans sa conception de l'époque où Metchnikoff écrivait ses *Leçons sur l'inflammation*, et de par sa définition même, ne peut s'exercer que vis-à-vis de corps solides capables d'être englobés et digérés; or, nous savons bien aujourd'hui que l'inflammation est, en dernier ressort, la réaction de l'organisme contre une substance *soluble*, nous savons qu'il est facile d'enflammer un tissu sans introduire d'agresseur solide; la phagocytose en est alors réduite à emporter les déchets cellulaires, si des cellules ont succombé? Il n'y aurait donc pas d'inflammation dans les cas semblables? Il n'y aurait pas d'inflammation lorsqu'on fait un abcès en injectant de l'essence de térébenthine, du mercure, des toxines de staphylocoque pyogène? Il est vrai que le terme de « phagocytose » n'a plus, actuellement, pour Metchnikoff et son école, la signification ancienne de « digestion de particules solides ». Le phagocyte est aujourd'hui considéré comme pouvant absorber et détruire les substances solubles (voir p. 476), aussi bien que les corps solides. Cela n'est pas un argument contre notre discussion; cela montre simplement combien la théorie de la phagocytose, si exclusive au début, s'est élargie avec les découvertes successives de la bactériologie. Nos critiques s'adressent naturellement ici à la phagocytose telle qu'on la connaissait en 1891. La phagocytose (prise dans son sens primitif) n'accompagne donc pas fatalement l'inflammation, encore moins est-elle l'inflammation elle-même. Sinon, cherchons un autre mot pour désigner le processus caractérisé essentiellement par la présence simultanée dans une région irritée de dilatation vasculaire, exsudation, diapédèse, prolifération des leucocytes et des éléments fixes : processus s'accompagnant ou non de phagocytose, de destruc-

tion des toxines, de sécrétion par les cellules de substances bactéricides, antitoxiques, prédisposantes, vaccinantes, etc.

On peut même faire de l'inflammation dans des tissus sans les léser, sans introduire la substance phlogogène directement dans leur sein J. Courmont et Doyon ([1]) injectent 1 ou 2 centimètres cubes de toxine diphtérique dans la veine jugulaire du chien et attendent la mort de l'animal. Il y a là intoxication générale, absolument comme si les toxines provenaient des fausses membranes de la gorge. Le chien meurt en quelques heures. On trouve une entérite généralisée à tout l'intestin grêle, lésion inflammatoire très intense occupant toute la région par laquelle la toxine a tenté de s'éliminer; le microscope montre de la congestion, de la diapédèse, des desquamations et dégénérescences cellulaires, des membranes, des exsudats (fig. 11); la toxine, en passant, a créé tous ces processus réactionnels, d'ailleurs plus nuisibles qu'utiles.

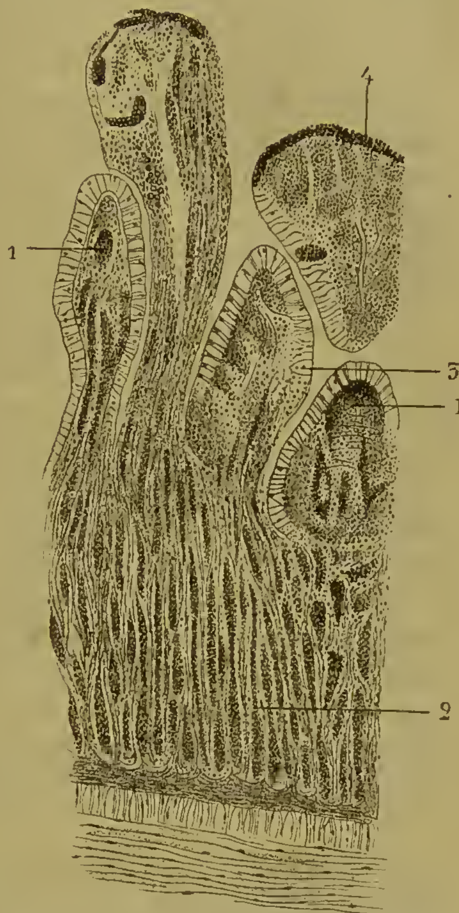


Fig. 11. — Muqueuse de l'intestin grêle d'un chien mort en 5 h. 30 d'une injection intraveineuse de 50 centimètres cubes de toxine diphtérique. Muqueuse épaisse, congestionnée, sans exsudat (ocul. 4, obj. 0, de Verick). (D'après J. Courmont, Doyon et Paviot.)

1. Diapédèse au centre de toutes les villosités. — 2. Couche glandulaire avec dilatation vasculaire. — 3. Muqueuse intacte. — 4. Congestion modérée de la surface des papilles.

Ce sont précisément ces processus que nous nous proposons d'étudier sous le nom d'inflammation. Avec Stricker, Roser, Bouchard et bien d'autres, nous exigeons des phénomènes vasculaires dans la genèse de tout acte inflammatoire; nous attribuons un rôle capital au leucocyte migrateur, mais ce dernier a des fonctions multiples : il apporte de l'oxygène, des aliments aux cellules fixes des tissus, il met en mourant du fibrinferment en liberté, il sécrète des substances bactéricides, atténuantes, antitoxiques, etc.; lorsqu'il rencontre un corps solide, un débris cellulaire, un microbe, il l'englobe et cherche à le digérer (à moins qu'il ne soit repoussé par des sécrétions à chimiotaxie négative). Il en fait de même pour les toxines. Il sert ainsi de nombreuses façons à la défense de l'organisme. D'autres fois, enfin, le leucocyte a une intervention nui-

([1]) J. Courmont, Doyon et Paviot, Des lésions intestinales dans l'intoxication diphtérique expérimentale aiguë. *Société de biologie*, 2 février 1895. *Arch. de physiologie*, juillet 1895.

sible, il édifie un tubercule, il crée une lésion chronique, il dissémine des microbes virulents dans tout l'organisme. Mais tout cela n'est pas l'inflammation, c'est une foule d'actes dont s'inquiète le pathologiste, actes pouvant être indépendants de l'inflammation, se produisant plus facilement à son aide, mais n'étant nullement nécessaires à sa production. L'inflammation est le mode de réaction des organismes supérieurs, bien différenciés, contre un certain nombre d'agressions dont nous étudierons la nature, au chapitre de l'étiologie et de la pathogénie.

Metchnikoff dit, quelque part, qu'on ne fera pas deux processus différents suivant que le microbe, pénétrant en dehors de la cavité sanguine, occasionne de la vaso-dilatation et de la diapédèse ou que, introduit directement dans le sang, comme dans la fièvre récurrente, il sera directement attaqué dans les vaisseaux par les phagocytes; dans les deux cas, dit-il, il y a inflammation. Nous estimons, au contraire, que, dans le second cas, il y a uniquement phagocytose et que, dans le premier, l'inflammation a été nécessaire pour amener les leucocytes là où les attirent les substances solubles émanées du microbe envahisseur. Cet exemple fait précisément comprendre la divergence de nos deux manières de voir.

La théorie de Metchnikoff est donc très séduisante, au point de vue philosophique; mais, en traitant de l'inflammation, elle laisse l'inflammation de côté. Le pathologiste peut l'admirer, mais ne doit pas l'accepter, à moins de rayer l'inflammation classique des cadres de la pathologie générale. Nous étudierons plus tard la phagocytose en elle-même et rendrons pleinement justice aux beaux travaux de Metchnikoff, mais nous ne pouvions marcher plus avant dans notre sujet sans justifier toutes les lignes qui suivront, lesquelles seraient à supprimer si l'inflammation se résumait en une propriété digestive des protoplasmas cellulaires.

L'année même où Metchnikoff faisait, à l'Institut Pasteur, cette série de leçons si intéressantes, mais conçues à un point de vue si spécial, le professeur Bouchard condensait en une leçon d'ouverture les idées admises à l'heure actuelle, en pathologie générale, sur la pathogénie de l'inflammation, et passait en revue les *Doctrines de l'inflammation* [1].

Résumons cette leçon qui nous servira de guide dans la suite de notre étude.

Ap ès avoir rappelé en quelques lignes la théorie de Broussais, Bouchard montre qu'on n'est entré dans l'étude scientifique des maladies inflammatoires seulement lorsqu'on en a abordé la pathogénie. Virchow, Cohnheim apportent chacun leur pierre aux fondations de l'édifice. Mais « la théorie s'est élargie depuis vingt ans » ; nous sommes en face d'une nouvelle théorie vasculaire. La diapédèse ne suffit pas toujours à expliquer l'abondante et rapide formation du pus, on découvrit la *leucocytose*, c'est-à-dire la rapide multiplication des leucocytes du sang, et cette

[1] Bouchard, Examen des doctrines de l'inflammation. *Semaine méd.*, 15 avril 1891.

multiplication est la règle. La leucocytose est d'origine ostéo-myélique et est le résultat d'une intoxication générale par la substance dont l'action locale produit l'inflammation. Pourquoi se produit-il une hyperdiapédèse dans une région spéciale? C'est qu'il y a une vaso-dilatation active et celle-ci est le fait d'une excitation du système nerveux vaso-dilatateur, c'est un réflexe. Cette excitation réflexe dépend de la même substance qui a engendré la leucocytose. La cause primaire de tous ces facteurs de l'inflammation est presque toujours l'infection; la suppuration est, dans l'immense majorité des cas, microbienne. La fonction phlogogène, suppurative, n'est pas une fonction spéciale à quelques microbes, elle peut appartenir à tous. Les microbes font tantôt l'infection générale et tantôt l'inflammation locale. « La résistance plus grande de l'organisme favorise le développement de la lésion locale, et, à son tour, la lésion locale augmente la résistance à l'infection générale. » L'inflammation serait donc la marque d'un certain degré de résistance à l'infection générale et « serait de plus une protection contre l'infection ». Si les microbes provoquent l'inflammation, c'est grâce aux substances solubles qu'ils sécrètent. Ce sont ces substances qui produisent le réflexe vaso-dilatateur et l'exagèrent en mettant les centres vaso-dilatateurs en état d'hyperexcitabilité. Les substances paralysant ces centres vaso-dilatateurs empêchent la diapédèse et favorisent l'infection générale. Enfin, les leucocytes se déplacent grâce à leur irritabilité, au chimiotoxisme, ils accourent ou fuient, suivant la présence dans l'exsudat de telle ou telle substance soluble. Le chimiotoxisme n'explique pas la diapédèse, mais la marche des leucocytes une fois sortis des vaisseaux. Le pus est composé du cadavre de ces leucocytes.

Les inflammations se terminent souvent heureusement grâce au phagocytisme, aux substances vaccinantes, bactéricides, etc.

C'est en ajoutant à ces principes les découvertes faites depuis 1891 que nous tenterons d'édifier une pathogénie de l'inflammation. Certains points de détail se sont éclairés et ont entraîné quelques modifications théoriques; le fond est resté profondément vrai. Bouchard n'a pas tenté une définition de l'inflammation, il l'a remplacée par une explication.

En 1895, notre collaborateur Letulle a publié une belle monographie : *De l'Inflammation* [1]. Il s'agit d'une suite d'études où la physiologie pathologique tient une large part à côté des recherches anatomo-pathologiques. Nous avons puisé beaucoup dans ce livre orné de magnifiques gravures. Le meilleur sera plus loin livré au lecteur par Letulle lui-même.

De nombreux travaux allemands ont vu le jour, pendant ces dernières années, à propos de l'inflammation, mais ils ont surtout trait à l'anatomie pathologique.

Principales définitions de l'inflammation. — Il est absolument impossible de définir l'inflammation en quelques mots précis. Ses limites

[1] Letulle, Études anatomo-pathologiques. De l'inflammation. Paris, 1895.

[J. COURMONT.]

sont trop indécises pour qu'une courte formule puisse satisfaire l'esprit. Il faut remplacer la définition par une énumération des principaux facteurs du processus. Cette énumération elle-même différera suivant les idées théoriques de chaque auteur.

Pour Cohnheim : « L'inflammation est la somme des différents processus débutant par la dilatation vasculaire, passant par la margination des leucocytes, pour aboutir à la transsudation de substances solides (diapédèse) et liquides (exsudats) appartenant au sang. »

Ziegler s'exprime ainsi, en 1889, dans son *Traité d'anatomie pathologique* : « La notion *inflammation* comprend toute une série de phénomènes qui se passent en partie dans l'appareil circulatoire, en partie dans les tissus, se combinant entre eux d'une façon variée. Comme il ne s'agit pas ici d'un phénomène unique, une définition brève et précise de l'inflammation devient impossible. Alors même que l'on ne considérerait comme caractéristiques du processus inflammatoire que certains phénomènes, tels que ceux qui se passent dans l'appareil circulatoire, leur définition n'épuiserait nullement la notion de l'inflammation. »

Cornil et Ranvier définissent l'inflammation « comme une série de phénomènes observés dans les tissus ou dans les organes, analogues à ceux produits artificiellement sur les mêmes parties par l'action d'un agent irritant physique ou chimique ».

Brault (1884) critique les définitions de ses prédécesseurs et trouve que celle de Cohnheim, qui est encore la meilleure, ne s'adresse qu'à des inflammations d'un certain ordre. Pour comprendre tous les faits il propose la formule suivante : « L'inflammation comprend l'ensemble des phénomènes dont les éléments anatomiques, les tissus ou les organes sont le siège quand ils sont soumis à l'action de substances qui ne sont ni assimilables ni utilisables, soit pour la nutrition soit pour la fonction. » Cette définition, la plus large qui ait été donnée, puisqu'elle fait rentrer dans l'inflammation tous les phénomènes dégénératifs aigus des cellules, est séduisante, mais, comme l'avoue son auteur, « une telle définition est trop vague, elle est presque la négation de l'inflammation considérée en général ». Pour Brault, l'inflammation chronique est « absolument indépendante de toute altération vasculaire ». La doctrine de Brault se rattache assez directement à celle de l'inflammation parenchymateuse de Virchow.

Pour Sachs, il y a plus de cinquante ans, pour Buchner, pour Neumann, l'inflammation devient une réaction *salutaire* contre une cause nuisible quelconque. Ce sont les précurseurs de Metchnikoff qui dit : « L'inflammation doit être envisagée dans son ensemble comme une réaction phagocytaire de l'organisme contre les agents irritatifs, réaction qui tantôt s'accomplit par les phagocytes mobiles seuls, tantôt avec le concours des phagocytes vasculaires ou celui du système nerveux ». Nous avons déjà discuté la théorie de Metchnikoff; quand l'agent irritatif est soluble, le phagocytisme ne peut s'accomplir que secondairement pour déblayer la

région enflammée des débris cellulaires ; le phagocytisme ne peut être l'inflammation elle-même.

Letulle cherche à être aussi vague que possible : « Toute injure mécanique, infectieuse ou toxique, produisant, dans l'intimité des tissus, une série successive de lésions dégénératives et réactionnelles, doit être considérée comme cause inflammatoire; l'ensemble des désordres anatomiques ainsi créés constitue l'inflammation. »

Énumération des idées qui dirigeront la rédaction des chapitres suivants. — Nous plaçant plus spécialement au point de vue de l'étiologie, de la pathogénie et de la physiologie pathologique de l'inflammation, nous dirons : l'inflammation, dont les causes apparentes sont des irritations : mécaniques, thermiques, toxiques ou infectieuses, est, en réalité, dans tous les cas, un *processus réactionnel de l'organisme contre une intoxication locale due à une substance soluble.* Ce poison soluble engendre des phénomènes de dilatation vasculaire, de stase sanguine, d'exsudation plasmatique, de diapédèse des globules blancs, d'accumulation de ces leucocytes dans le point lésé, d'irritation des éléments fixes des tissus; la réaction se produit donc aussi bien par les cellules fixes que par les cellules migratrices. Suivant les cas, les cellules irritées feront de la phagocytose ou des sécrétions de substances défensives, ou le tout à la fois; par contre, les cellules migratrices pourront même parfois disséminer malencontreusement les agents infectieux. L'inflammation se terminera, suivant la nature ou la dose du poison soluble irritant, suivant l'activité de la défense, par une guérison complète (résolution), une organisation fibreuse (cicatrisations, sclérose), une mort en masse des cellules irritées (suppuration), ou des phénomènes dégénératifs (caséification, gangrène, etc.).

Cette énumération d'idées sera justifiée dans la suite de cette étude et nous tiendra lieu de définition.

CHAPITRE II

ÉTIOLOGIE : CAUSES MÉCANIQUES, THERMIQUES, TOXIQUES, INFECTIEUSES. PATHOGÉNIE : LA CAUSE PREMIÈRE EST L'IRRITATION PAR UN POISON SOLUBLE

Étiologie. — Dans quelles conditions se produit l'inflammation? Quelle est l'étiologie des lésions inflammatoires? Classons d'abord ces causes, nous essayerons ensuite de chercher leur nature intime, de ramener l'inflammation à une origine d'essence commune : nous tenterons un essai pathogénique. Nous verrons alors si l'antique donnée de

l'*irritation* ne correspond pas à une cause première unique, si, au fond de chaque groupe étiologique, il n'y a pas le même point de départ irritatif.

Causes mécaniques. — L'*inflammation* peut être d'origine *mécanique*, ou soi-disant telle. On parle couramment de lésions inflammatoires causées par une contusion, une compression prolongée, un écrasement. Mais, le cas qui paraît le plus propre à la démonstration, aujourd'hui qu'on connaît les inflammations chroniques, est celui des parasites, des corps étrangers. C'est une notion banale qu'un parasite volumineux circulant dans les tissus, qu'un corps étranger quelconque introduit violemment à travers une plaie, ou même simplement injecté dans le sang, finit par créer une irritation au point où il s'arrête, par déterminer une lésion inflammatoire dont le résultat est l'enkystement de l'intrus. Nous pourrions multiplier les exemples, contentons-nous de citer les plus suggestifs. Les pneumokonioses se développent dans les poumons des mineurs, de tous les gens vivant au milieu des poussières, autour des grains de charbon ou des corps étrangers quelconques ayant forcé l'entrée du tissu pulmonaire. Laulanié a étudié une série de pseudo-tuberculoses développées autour de parasites. Dans la strongylose du chien, l'œuf du *strongylus vasorum* s'entoure d'un véritable follicule de Köster. Dans l'aspergillose, les spores d'aspergille créent également une lésion inflammatoire qui a les plus grandes ressemblances avec la tuberculose; l'expérimentation reproduit facilement cette inflammation (Grawitz, Kaufmann). Il en est de même de l'actinomycose. Avec la gale folliculaire du chien nous voyons un parasite supérieur, le *demodex folliculorum*, créer également des tubercules. Le parasite de la gale humaine crée aussi des lésions inflammatoires cutanées souvent très étendues.

Tous les auteurs qui ont injecté des *mycélium* ou spores de champignons dans le sang des animaux ont fait des mycoses inflammatoires (G. Roux et Linossier avec le champignon du muguet, etc.).

On sait depuis longtemps, de par l'expérimentation, que des poussières, des substances diverses, provoquent des lésions tuberculiformes: on l'objectait déjà, en 1865, à Villemin. La graisse (Behier), le mercure (Cruveilhier), l'essence de térébenthine mélangée à la poudre d'euphorbe (Cornil et Trasbot), des graines volumineuses (Damaschino), des poussières (Lebert) peuvent produire des lésions tuberculiformes. Les plus belles expériences à ce point de vue sont dues à Baumgarten et H. Martin: l'injection intraveineuse de poudre de lycopode, d'huile de croton engendre de superbes tubercules chez le lapin. On pourrait objecter que l'huile de croton, l'essence de térébenthine sont des substances toxiques; il resterait au moins la poudre de lycopode, les poussières, etc. Le plus beau tubercule que nous ayons vu était développé dans le poumon d'un bœuf autour d'un fétu de paille. Enfin, n'a-t-on pas coutume de citer l'inflammation qui se produit à la suite d'un coup de bistouri bien asep-

tiquement administré, et qui aboutit à la réunion par première intention? Le simple contact de l'air sur un tissu qui en est habituellement privé n'est-il pas la seule cause d'inflammation dans l'expérience de Cohnheim?

L'examen superficiel des faits semble donc bien démontrer que des causes purement mécaniques, par le seul traumatisme, peuvent, surtout lorsque leur irritation est prolongée, engendrer à elles seules l'inflammation. Nous reviendrons dans un instant sur ce point en traitant la pathogénie de l'inflammation.

Causes thermiques. — Il existe en second lieu des inflammations dues à des *causes thermiques*. L'extrême chaleur produit la brûlure, l'extrême froid la congélation; entre ces deux extrêmes nous voyons survenir les engelures, le coup de soleil (érythème solaire). On sait, depuis les recherches de Widmark, de Hammer, que ce sont, parmi les rayons du spectre, les violets et ultra-violets, les rayons dits chimiques, qui produisent l'érythème solaire, précisément au moyen de leurs propriétés chimiques ; l'électricité, riche en rayons chimiques, peut produire un véritable « coup de soleil ». Niels Finsen (de Copenhague) a produit expérimentalement l'inflammation au moyen du soleil. Il place un têtard dans l'obscurité, puis expose sa queue à un beau soleil de juin, en ayant soin de maintenir le têtard vivant par une abondante et continuelle aspersion d'eau. Au bout de dix ou quinze minutes, on voit la circulation des capillaires se ralentir et une abondante diapédèse s'établit dans cette queue de têtard. C'est, d'ailleurs, en partant de ce fait que Finsen a proposé de traiter la variole en plaçant les malades à l'abri des rayons chimiques du spectre solaire, dans une chambre rouge. Si cette méthode ne guérit pas à coup sûr la variole, elle a sûrement une action sur l'éruption variolique, qui évolue plus rapidement et donne moins de cicatrices, moins d'accidents liés à la suppuration (Œttinger). Il y a donc lieu d'admettre que les rayons chimiques du spectre forment, ou aident à former, dans les tissus certaines toxines phlogogènes.

Quant aux brûlures profondes, la perte de substance qu'elles entraînent s'accompagne d'une inflammation intense. Cependant les expériences d'Helbauer (1878) tendraient à prouver que des cautérisations profondes en plein tissu musculaire ne s'accompagnent pas de phénomènes inflammatoires.

Sur l'action du froid, les expériences manquent. Presque tous les auteurs sont d'accord pour dénier au froid toute action phlogogène. Les lésions produites sont de la mortification, non de l'inflammation. D'ailleurs les globules blancs sont immobilisés.

Causes toxiques. — Les inflammations *toxiques* sont nombreuses.

La substance phlogogène peut être appliquée sur la peau et produire une lésion inflammatoire à la façon des brûlures, tels les acides corrosifs, les caustiques en général; elle peut agir de même sans perte de substance : l'huile de croton, la cantharide sont dans ce cas. Ce sont des

révulsifs. Lorsqu'on veut obtenir de la sérosité inflammatoire on applique un *vésicatoire*.

On peut aussi obtenir des lésions inflammatoires en introduisant le toxique dans le tissu conjonctif; les suppurations aseptiques obtenues par injections sous-cutanées de mercure, essence de térébenthine, etc., les œdèmes considérables consécutifs à l'injection de certains sérums, en sont des exemples frappants.

Même introduite dans la circulation générale, la substance toxique peut aller faire des lésions inflammatoires en des points d'élection : l'iode, le mercure, etc., entraînent des éruptions cutanées; la cantharide enflamme le rein; l'alcool sclérose le foie, les artères, etc., etc. Les névrites toxiques sont universellement admises.

Les substances toxiques peuvent donc créer l'inflammation soit dans le point injecté, soit au loin dans des organes ou tissus de prédilection, probablement au siège de leur élimination. Nous avons déjà parlé (page 407) des expériences de J. Courmont et Doyon avec la toxine diphtérique.

Causes infectieuses. — Mais l'inflammation la plus fréquente est l'inflammation *infectieuse*, c'est-à-dire produite par des microbes pathogènes. On a même aujourd'hui une tendance fâcheuse à faire d'inflammation le synonyme d'infection; c'est presque toujours vrai en pratique, c'est faux en pathologie générale. Il n'en est pas moins certain que le microbe est le grand agent inflammatoire, ce qui revient à dire que l'organisme réagit presque toujours contre les micro-organismes envahisseurs. On appelle *septicémies* les maladies infectieuses sans réaction locale, celles où le microbe entraîne la mort sans lésions localisées en un point donné; ce sont les anciennes maladies *totius substantiæ*. Dans tous les autres cas d'infection, l'organisme réagit, et la partie envahie est le siège d'accidents inflammatoires. Il ne faudrait pas croire qu'on peut en conséquence diviser les microbes pathogènes en : *septiques* et *phlogogènes*. Tel agent pourra, dans un cas, entraîner une septicémie rapidement mortelle, et produire, sur un autre malade, des lésions inflammatoires considérables. Ces différences tiennent aux portes d'entrée, aux degrés de la virulence du microbe, mais surtout à l'état de résistance plus ou moins grande de l'organisme récepteur. D'une façon générale l'inflammation sera d'autant plus considérable que l'organisme sera plus résistant; l'existence ou l'absence d'inflammation dépendra donc surtout de la réceptivité organique par rapport à la virulence du microbe. On comprendra, d'après ces principes, pourquoi le streptocoque est à la fois l'agent de la septicémie puerpérale et de l'érysipèle, de certaines infections purpuriques et de phlegmons considérables; pourquoi la septicémie puerpérale peut à un moment donné se compliquer de lésions inflammatoires, d'abcès. On comprendra aussi comment un microbe quelconque peut devenir phlogogène. C'est dire que toute infection peut s'accompagner d'inflammation et que nous ne pouvons donner une liste complète des inflammations infectieuses.

L'érysipèle, les éruptions cutanées varioliques ou autres, les lymphangites, les pleurésies, les péricardites, les péritonites, la pneumonie, etc., sont des types d'inflammations infectieuses aiguës; beaucoup d'entre elles peuvent passer à l'état chronique. D'autres ont une phase aiguë qui passe le plus souvent inaperçue et sont appelées : inflammations infectieuses chroniques; la tuberculose est de ce nombre, de même que la plupart des scléroses artérielles, cérébrales, médullaires, hépatiques, suites éloignées de la syphilis ou d'autres infections. En un mot, presque toutes les lésions infectieuses sont inflammatoires; il suffira de parcourir un traité de maladies infectieuses pour trouver la nomenclature des microbes capables de créer l'inflammation. On trouvera au chapitre *Suppuration* l'indication des principaux microbes plus spécialement pyogènes. Les lésions infectieuses seront classées et divisées par Letulle dans sa description anatomo-pathologique de l'inflammation.

Pathogénie. — L'inflammation est donc le résultat de causes multiples *infectieuses, toxiques, thermiques*, ou même simplement *mécaniques;* cela est de toute évidence. L'esprit a cependant peine à concevoir que l'organisme réagisse toujours de même, que l'ennemi soit un être vivant, une substance soluble, un rayon lumineux ou un morceau de matière inerte. L'*irritation* paraît de nature bien différente dans tous ces cas, elle met cependant en jeu les mêmes forces vives, à peu près constamment dans le même ordre, aboutit, en un mot, toujours au même résultat. Disons de suite, pour la compréhension de la discussion, comment se décompose tout acte inflammatoire (voy. le chapitre III, *Physiologie pathologique*) : dilatation vasculaire, stase sanguine, exsudation plasmatique, diapédèse, accumulation des leucocytes dans le point irrité (autour de l'envahisseur s'il est solide), réaction des cellules fixes de la région : comment il se termine : résolution, cicatrisation, suppuration, dégénérescences, gangrène; de quels actes il peut s'accompagner : phagocytose, fabrication de substances bactéricides, atténuantes, antitoxiques, etc.

Les inflammations *toxiques* sont très faciles à concevoir. Une substance soluble irritante est répandue dans une région donnée; elle excite les extrémités nerveuses et produit un réflexe vaso-dilatateur localisé au territoire irrité, elle met les centres vaso-dilatateurs en état d'hyperexcitabilité pour exagérer la vaso-dilatation, elle peut altérer plus ou moins les parois capillaires et faciliter l'exsudation et la diapédèse ; elle attire et conserve dans la région les leucocytes sortis des vaisseaux, grâce à leurs propriétés chimiotactiques; elle irrite les cellules fixes des tissus ; elle fait périr dans certains cas un grand nombre de leucocytes et de cellules fixes, et engendre ainsi la suppuration. Tout s'explique suffisamment. L'expérience est là d'ailleurs pour montrer qu'un poison soluble est capable de faire toutes les lésions inflammatoires connues. C'est en s'adressant à des toxiques (nitrate d'argent, etc.) que les histologistes ont créé la plupart des lésions inflammatoires expérimentales qu'ils ont étudiées. Voyons

donc si nous ne pourrions pas appliquer cette pathogénie de l'*intoxication* à toutes les inflammations.

Il n'y a plus aujourd'hui aucune difficulté à l'admettre pour les *inflammations infectieuses*. La doctrine des *substances solubles*, par l'intermédiaire desquelles les microbes pathogènes produisent les lésions et les symptômes des maladies, est une des mieux assises de la pathologie infectieuse. Les noms de Toussaint, Chauveau, Bouchard, Charrin, E. Roux, Arloing, et de tant d'autres qui ont suivi cette route féconde, nous dispenseront de rappeler les preuves en détail. On sait, à n'en pouvoir douter, aujourd'hui, que les microbes pathogènes fabriquent des poisons solubles; on a isolé ces substances et on a reproduit avec elles, en l'absence du microbe générateur, tout ce que le microbe était capable de faire. Laissons de côté les généralités; recherchons si l'on a fait de l'inflammation avec les toxines microbiennes; en d'autres termes si l'on a pu isoler des toxines phlogogènes.

La découverte des substances solubles microbiennes, douées de propriétés phlogogènes, est due à mon maître Arloing; elle date de 1888 (1). Étudiant les produits secrétés dans les cultures en bouillon par le *pneumobacillus liquefaciens bovis*, ou la sérosité pulmonaire du bœuf atteint de péripneumonie, Arloing a isolé une substance qui, inoculée dans le tissu conjonctif de l'animal, produisait des phénomènes inflammatoires intenses. C'était faire une double découverte, car cette substance avait tous les caractères des diastases. Arloing inaugurait ainsi la série des travaux si féconds sur les toxines microbiennes diastasiques : poison diphtérique, tétanique, etc., car on croyait encore, en 1888, que tous les produits solubles actifs étaient des alcaloïdes, des ptomaïnes.

La diastase phlogogène sécrétée par le *pneumobacillus liquefaciens bovis* possède la plupart des propriétés physiques générales des ferments solubles. Elle est vitreuse et cassante, ou blanche et opaque, à l'état sec, suivant qu'elle se présente en masse ou en poudre; elle est constamment soluble dans l'eau et dans un mélange d'eau et de glycérine. Une fois précipitée, on peut la reprendre par l'eau et la précipiter par l'alcool plusieurs fois de suite, en lui enlevant tout simplement une partie de sa solubilité. Elle est retenue, dans une certaine mesure, par les filtres de plâtre ou de porcelaine. Elle est azotée et ne présente aucune réaction spéciale avec l'iode et l'acide azotique. Enfin, ses effets phlogogènes sont au maximum quand elle a été chauffée à + 80° pendant un quart d'heure, et disparaissent lorsque la température a dépassé + 110°.

S'inspirant de cette double découverte des produits microbiens diastasiques et phlogogènes, de Christmas a isolé, en 1888, des cultures du microbe pyogène par excellence (*Staphylococcus pyogenes*), une autre substance diastasique, non seulement phlogogène mais aussi pyogène. Nous en parlerons longuement en traitant de la suppuration.

(1) ARLOING, *C. R. Acad. des sciences;* 7 mai et 18 juin 1888.

Ces deux travaux sont la base de tous ceux qui ont eu pour but de reproduire des lésions inflammatoires avec des toxines microbiennes. Le plus souvent même on s'est dispensé de faire des isolements aussi complets, et on a fait de l'inflammation avec les cultures en bouillon simplement filtrées, c'est-à-dire contenant toutes les toxines mélangées. Avec la culture filtrée du staphylocoque pyogène on a réalisé les expériences de chimiotaxie; avec les toxines pyocyaniques, Charrin a reproduit la plupart des lésions inflammatoires d'organes; avec la toxine diphtérique, Roux fait de l'inflammation locale au point où le cheval est injecté pour être immunisé; J. Courmont, Doyon et Paviot font, avec la même toxine, des entérites sur le chien, de la névrite sur la grenouille chauffée à + 38°, etc., etc. Cette doctrine, que les microbes font l'inflammation par leurs sécrétions, est tellement classique qu'on attribue sans discussion à des toxines intra-protoplasmiques la suppuration obtenue par Koch, chez le cobaye, avec les cadavres du bacille tuberculeux; les tubercules vus par Prudden et Hodenpyl, Straus et Gamaleïa dans l'organisme du lapin ayant reçu dans le sang des cadavres du même bacille tuberculeux. Toutes ces lésions ne sont pas réinoculables, ne contenant pas la source vivante du poison, mais leur anatomie et leur physiologie sont celles du pus ordinaire, des tubercules vulgaires.

D'ailleurs, on sait que les microbes qui ne quittent pas une région très limitée de l'organisme malade, comme ceux de la diphtérie par exemple, n'en produisent pas moins à distance des lésions inflammatoires considérables; l'observation des cas humains vient confirmer les résultats expérimentaux.

L'infection crée donc l'inflammation par le même mécanisme que les intoxications. La pathogénie de l'inflammation est identique, que la toxine vienne d'un microbe, d'un végétal supérieur, d'un animal ou d'un corps quelconque. Seulement, nous voyons apparaître, avec l'infection, un des actes accessoires de l'inflammation : la phagocytose. Lorsque le microbe ne crée pas une inflammation lointaine, lorsqu'il se trouve dans la région enflammée, il est assiégé par les phagocytes qui tentent son absorption et sa destruction, ne réussissant d'ailleurs parfois qu'à périr eux-mêmes, ou à disséminer l'infection en emportant au loin des microbes virulents. Dans les autres cas, la phagocytose (prise toujours dans son sens primitif de digestion intracellulaire), ne pouvant s'exercer contre des substances solubles, en est réduite à balayer le terrain enflammé, à s'attaquer aux débris cellulaires; elle ne peut marquer que la fin de l'inflammation.

Nous ne ferons donc aucune différence pathogénique entre l'inflammation infectieuse et l'inflammation toxique.

Que penser de l'inflammation *thermique*? Nous avons sur elle bien peu de données, surtout expérimentales. Il y a cependant tout lieu de penser que, grâce aux rayons lumineux, des toxines sont sécrétées par les cellules des tissus, et que ces toxines sont phlogogènes. Les expériences citées plus haut de Widmark, Hammer, Finsen montrent en effet que ce

sont précisément les rayons chimiques du spectre, et non des rayons quelconques, qui sont capables de faire de l'inflammation. Nous avons donc le droit, jusqu'à preuve du contraire, de rapprocher l'inflammation thermique des précédentes, et de penser que la cause du processus réside encore dans une substance soluble.

Reste l'inflammation *mécanique*. Ici le problème devient plus ardu. On admet couramment qu'une irritation mécanique peut entraîner une lésion inflammatoire; qu'un corps étranger peut s'enkyster en dehors de toute infection. Cela paraît bien douteux, en tout cas fort difficile à comprendre. Une irritation mécanique peut bien faire de la congestion momentanée, effet passager d'un réflexe; elle peut entraîner des destructions cellulaires ; mais comment admettre que cette irritation peut aboutir à l'organisation d'une lésion inflammatoire? On se fait difficilement une idée du siège d'un corps inerte accompli par les leucocytes, si ce corps n'a aucune émanation soluble. Une diapédèse modérée et passagère est la conséquence de la vaso-dilatation réflexe qui a suivi l'introduction du corps étranger dans un tissu; livrés à eux-mêmes les leucocytes doivent errer à l'aventure, rentrer dans les vaisseaux, ils n'ont aucune raison de se diriger vers le corps étranger et de l'entourer. Ceux qui le rencontreront fortuitement lui adhéreront, ramperont à sa surface et le quitteront tôt ou tard suivant la composition des liquides ambiants. Lorsqu'un corps étranger fait de l'inflammation autour de lui et finit par s'enkyster, c'est qu'il doit être un centre émissif de substances solubles irritantes et à chimiotoxie positive pour les leucocytes. Sans cela les symptômes congestifs cesseront et avec eux la diapédèse, l'exsudation : phénomènes indispensables à une organisation cicatricielle ultérieure. Il semble donc qu'un corps solide, insoluble par lui-même et n'étant pas un centre émissif de produits solubles, ne puisse engendrer l'inflammation. La réflexion amène à une telle conclusion qui est pour le moment, il faut bien l'avouer, une simple vue de l'esprit, née peut-être du désir de simplifier une pathogénie complexe.

Cette hypothèse ne repose-t-elle cependant que sur un raisonnement? Elle a, je crois, pour elle, des arguments sinon décisifs, au moins de présomption.

Et, d'abord, tous les exemples d'inflammation traumatique sont-ils justifiés? Prenons, par exemple, la réunion par première intention à la suite d'une plaie aseptique; le processus réparateur est-il inflammatoire? J'emprunte à Letulle les détails anatomiques qui vont suivre. On sectionne aseptiquement l'épiderme et le derme cutané: on rejoint les deux lèvres de la plaie; la réunion a lieu dans les quarante-huit heures qui suivront. Il n'y a eu en réalité aucune inflammation; les vaisseaux n'ont pris aucune part à la cicatrisation. Weigert lui-même avoue que dans ce cas tous les phénomènes vasculaires de l'inflammation peuvent faire défaut. Rindfleisch remarque qu'il ne se forme aucune exsudation entre les lèvres de la plaie. Ranvier a montré que le tissu conjonctif réagit à lui seul; des

filaments fibrineux unissent les faisceaux conjonctifs sectionnés des deux lèvres de la plaie formant une première charpente. Vers la fin du premier jour, avant toute karyokynèse, le protoplasma des cellules connectives s'hypertrophie et émet des prolongements qui suivent la charpente fibrineuse et vont se souder à ceux de l'autre lèvre : seconde charpente qui va développer des faisceaux conjonctifs et des fibres élastiques. La vaso-dilatation, la diapédèse n'ont eu aucune part dans cette restauration; tout au plus les globules blancs extravasés par l'hémorragie ont-ils servi à fabriquer la fibrine de la première charpente. Le processus a donc été réduit, dit Letulle, à : 1° quelques destructions cellulaires complètes ou partielles; 2° une suractivité fonctionnelle du protoplasma des cellules connectives, ayant pour but la restauration *ad integrum* des parties traumatisées. La karyokynèse ne commencera qu'au troisième jour. La légère cicatrice est due à l'épanchement fibrino-hématique qui s'est opposé à la parfaite coaptation des surfaces cruentées.

Ce n'est pas là de l'inflammation telle que nous la comprenons; nouvel exemple de l'indécision des limites assignées à l'inflammation. Les tissus peuvent donc être traumatisés, sectionnés, être le siège d'hémorragies, être exposés à l'air et ne pas s'enflammer; toutes les causes mécaniques, et des plus violentes, étaient cependant bien réunies dans l'expérience de Ranvier. Il faudra donc rayer du cadre de l'inflammation une série de processus, où l'activité protoplasmique des cellules lésées est seule en cause.

Faut-il alors, pour que l'inflammation se produise, la persistance de la cause mécanique? La cicatrisation se serait-elle accompagnée d'inflammation si la pointe du bistouri, une aiguille, un corps étranger quelconque était resté au fond de la plaie? C'est en effet une règle généralement admise que les corps étrangers s'enkystent dans un tissu cicatriciel inflammatoire ou dans un tubercule. Mais cette règle n'est point générale. On peut voir des particules solides exister en grande abondance, et pendant longtemps, au sein des tissus sans provoquer de réaction autour d'elles. Nous nous contenterons, pour le démontrer, de rappeler les recherches de R. Tripier (1) sur l'anthracose pulmonaire. Dans son remarquable mémoire de 1884, notre maître a passé au crible de la critique toutes les observations publiées de pneumokonioses anthracosiques ou autres, et a apporté un certain nombre de cas personnels bien étudiés. Sa conclusion est très nette et appuyée sur des preuves de toute évidence; les pneumokonioses de Grégory, Zenker, Charcot, Balzer, etc., c'est-à-dire les scléroses du poumon causées par la présence dans le tissu de cet organe de poussières variées, charbonneuses ou autres, n'existent pas. Le charbon, les poussières, les corps étrangers, quels qu'ils soient, sont incapables d'entraîner autour d'eux une sclérose quelconque; ils sont très bien tolérés, même en quantité considérable, par le tissu des alvéoles et des ganglions voisins.

(1) R. Tripier, *Lyon médical*, 1884, et *Congrès de Rome*, 1894, vol. II, p. 244.

Lorsque cette sclérose existe, elle est due à une infection surajoutée, toujours ou presque toujours à la tuberculose; les soi-disant cas de pneumokonioses sont des exemples de tuberculoses plus ou moins fibreuses; on retrouve toujours les tubercules en les cherchant avec soin. Ces tubercules ne sont pas une complication secondaire, ils sont l'accident primitif. Les pneumokonioses doivent être rayées des traités de pathologie ou rattachées aux affections tuberculeuses; tout au plus pourrait-on admettre que l'invasion des poumons par les poussières charbonneuses est une cause adjuvante de l'infection tuberculeuse.

On voit que la clinique et l'anatomie pathologique rejettent absolument l'existence du type des inflammations par irritation mécanique. L'expérimentation plaide dans le même sens. R. Tripier fait justement remarquer que les expériences de Charcot sur le cobaye ont démontré que les poussières de charbon ou d'oxyde de fer pénètrent dans les alvéoles pulmonaires et jusque dans les ganglions bronchiques; mais il n'y avait chez les animaux aucune réaction des tissus, aucune inflammation.

Nous reproduisons deux dessins de R. Tripier qui ont été présentés au Congrès de Rome. Il s'agit d'un homme qui travaillait dans les mines

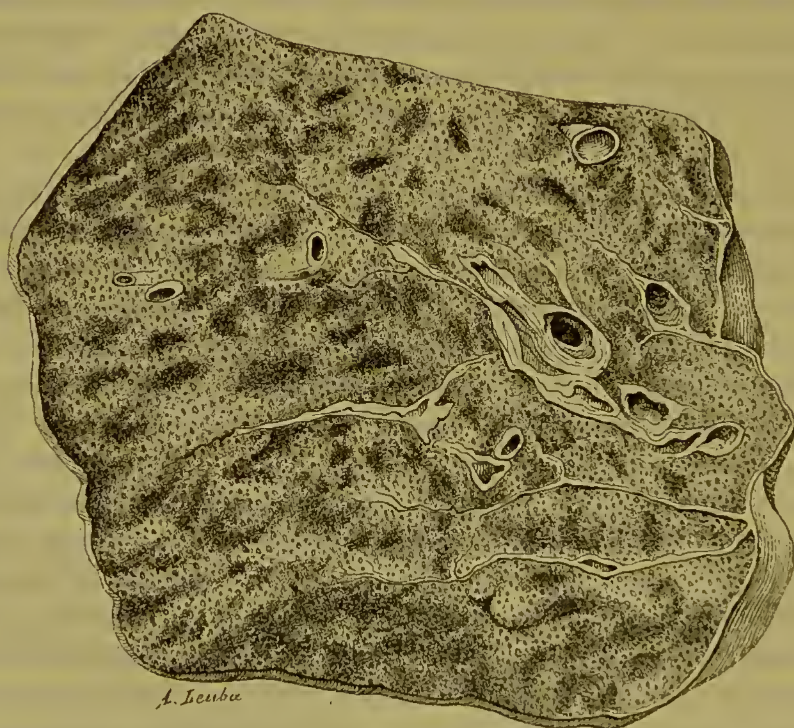


Fig. 12. — Aspect macroscopique d'un poumon anthrocosique, sans inflammation, bien que les particules charbonneuses soient très confluentes et datent de vingt ans. (Mouleur sur métaux depuis 31 ans, mineur depuis 20 ans, mort à 45 ans d'un cancer de l'estomac.)

depuis vingt ans, sans avoir présenté aucun symptôme pulmonaire et qui mourut d'un cancer de l'estomac dans le service de R. Tripier. Les poumons, restés parfaitement souples et perméables à l'air, étaient violacés, avec d'énormes taches noires très confluentes, dont les surfaces de section

étaient complètement noires (fig. 12). L'examen microscopique démontra que les particules charbonneuses infiltraient en telle abondance le tissu pulmonaire que ce dernier était parfois masqué. Nulle part on ne trouvait de réaction des cellules; partout le tissu pulmonaire était normal, sans sclérose à aucun degré, absolument souple (fig. 13). Une irritation mécanique intense, prolongée pendant plus de vingt ans, n'avait donc pu produire la moindre inflammation, aucune infection ne s'étant surajoutée. Ce seul fait suffirait à démontrer l'inanité des inflammations dites mécaniques.

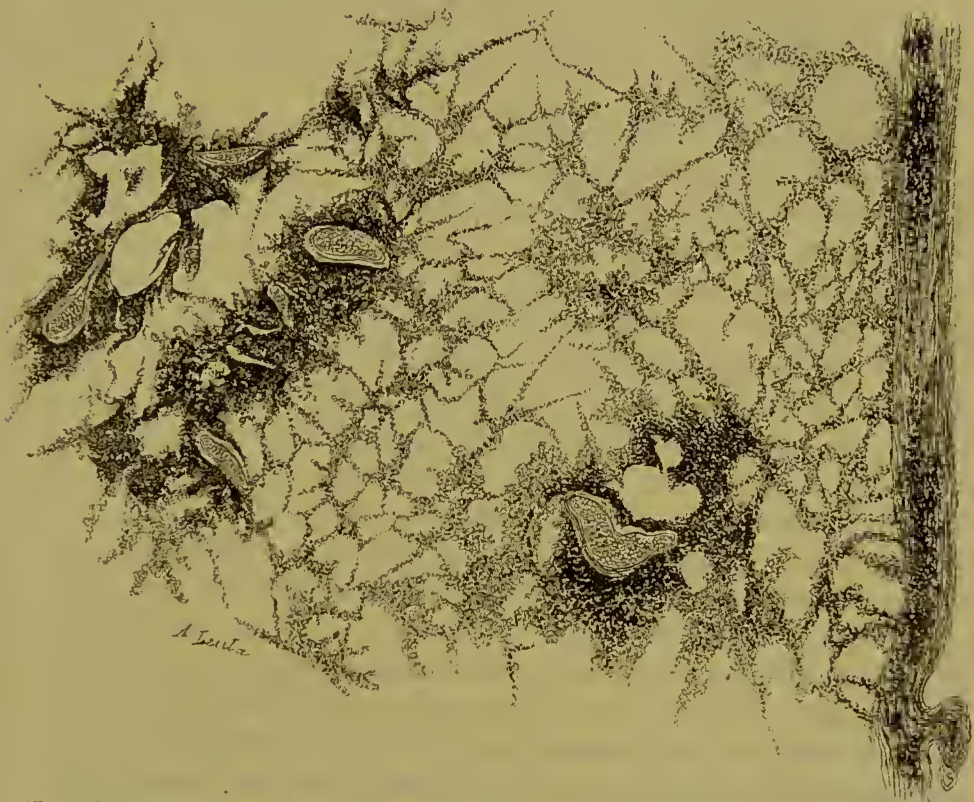


Fig. 13. — Coupe microscopique du poumon de la figure 2. On voit les particules charbonneuses en grande abondance dans le tissu des alvéoles, sans traces de réaction inflammatoire (d'après les préparations de R. Tripier).

Depuis que ces lignes ont été écrites, des expériences de Claisse et Josué (1897) en ont confirmé la justesse. L'anthracose expérimentale ne fait pas d'inflammation. Même après 280 séances d'inhalation de poussières de charbon, les animaux n'ont ni troubles physiologiques de la respiration, ni lésions anatomiques du poumon. Ce sont les processus infectieux surajoutés qui font les lésions chez l'homme. La migration des petites poussières à travers la paroi alvéolaire et dans les tissus pulmonaires se fait sans incidents.

Si un corps solide ayant pénétré dans les tissus par effraction ne s'entoure pas forcément d'une zone inflammatoire, l'irritation mécanique ne suffit donc pas à produire l'inflammation; il faut autre chose. Nous croyons qu'il faut l'émission de substances solubles.

[J. COURMONT.]

D'où peuvent-elles provenir? Du corps étranger lui-même qui peut être soluble ou imbibé de substances solubles phlogogènes. Il peut aussi être décomposable en sels solubles par les liquides de l'économie (cuivre, mercure). Raulin a montré que l'*Aspergillus niger* ne pousse pas dans un vase d'argent bien que l'argent ne passe pas pour un corps bien soluble; pourquoi une cheville d'argent, d'ivoire, n'émettrait-elle pas assez de substances solubles pour faire de l'inflammation? Ceci est une comparaison et n'est donc qu'une hypothèse.

Ce qui est plus certain, c'est l'infection (et donc l'intoxication) qui se surajoute souvent au traumatisme. Les pneumokonioses ne sont-elles pas des lésions infectieuses développées autour des poussières, véhicules des agents infectieux?

Enfin, dans les cas où le corps étranger a causé un traumatisme considérable, une contusion, un écrasement des tissus, dans les cas, en un mot, où un grand nombre de cellules ont péri, n'est-il pas admissible que les cadavres cellulaires sont des centres émissifs de substances solubles phlogogènes? L'inflammation se produit, des phagocytes viennent enlever les cadavres cellulaires, attirés par leurs émanations solubles; le tissu de cicatrice s'édifie et prend la place vacante. Si le corps étranger auteur de cette nécrose cellulaire est présent, il est enkysté, sans avoir été la cause directe et le but de l'inflammation. J'ai démontré, avec Gangolphe, que les cellules qui meurent dans un tissu nécrobiosé par l'arrêt de la circulation, sécrètent d'abondantes substances solubles pyrétogènes; le leucocyte en mourant laisse échapper le fibrin-ferment de Schmidt; pourquoi les cellules écrasées par un corps étranger ne mettraient-elles pas en liberté des substances solubles phlogogènes? On a bien admis que l'origine des cirrhoses hépatiques était une émission de toxines par les cellules hépatiques altérées.

Dans l'expérience de Cohnheim, est-ce bien réellement le choc de l'air qui enflamme le mésentère, ou n'est-ce pas plutôt une altération des cellules exposées à la dessiccation, à la lumière, etc., qui est l'origine de toxines phlogogènes?

Le corps étranger ne s'enkysterait donc que grâce : à sa solubilité, à sa décomposition en produits solubles, à son imprégnation de substances solubles, à sa souillure par des germes pathogènes, ou à la destruction cellulaire qu'il a créée autour de lui.

Si ces idées sur la pathogénie des inflammations mécaniques, idées qui ne reposent guère à l'heure actuelle que sur des hypothèses, sur des probabilités, sont justifiées ultérieurement par l'expérimentation, nous aurons eu raison de dire en terminant le chapitre premier : l'*inflammation est, en réalité, dans tous les cas, un processus réactionnel de l'organisme contre une intoxication locale due à un poison soluble.*

CHAPITRE III

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DE L'INFLAMMATION

Nous avons admis que l'inflammation est le résultat d'une intoxication locale, qu'elle est constituée par la réaction de l'organisme contre un poison soluble qui l'attaque. Il faut maintenant étudier séparément le mécanisme de chacun des facteurs de l'inflammation pris en particulier; rechercher comment la toxine met en jeu cet appareil compliqué de l'inflammation. Nous avons montré les moyens d'attaque, voyons leurs effets; étudions la défense.

Nous considérerons successivement :

1° Le mécanisme de l'*hyperémie* inflammatoire;

2° Celui de l'*exsudation* inflammatoire;

3° Le rôle des *cellules migratrices* dans l'inflammation;

4° Celui des *cellules fixes* des tissus enflammés;

5° Le mécanisme des *symptômes locaux et généraux* de l'inflammation.

I. — DE L'HYPERÉMIE INFLAMMATOIRE

L'afflux sanguin est le phénomène basal de toute inflammation au début, quelle que doive être sa destinée ultérieure, dût-elle même passer à l'état chronique et constituer une masse privée de vaisseaux comme le tubercule, quel que soit le tissu où elle se produise, fût-il avasculaire comme la cornée. Cette congestion locale est le prélude nécessaire de l'exsudation, de la diapédèse, sans lesquels il ne peut exister d'inflammation.

Historique. — De tout temps, cette congestion, qui tient sous sa dépendance la *chaleur locale*, la *rougeur*, les *battements pulsatiles* des régions enflammées, a attiré l'attention des médecins; elle a même, pendant des siècles, résumé à peu près complètement toute l'inflammation. On se souvient de la formule hippocratique de l'inflammation : *ubi stimulus, ibi fluxus*; mais on supposait que le sang sorti de ses voies naturelles s'égarait dans les artères considérées par Erasistrate comme les vaisseaux de l'air. Galien était plus près de la vérité en disant que le sang se répandait dans les tissus après avoir transsudé à travers les vaisseaux distendus. Jusqu'à la Renaissance, on admit que ce sang attiré au point irrité entrait en coction, ce qui constituait l'inflammation.

Lorsque Harvey eut découvert la circulation du sang, la théorie de

l'afflux actif fit place à celle de la *stase*. Boerhaave et son école considéraient l'obstruction des capillaires comme la cause unique de l'inflammation; cette obstruction pouvant tenir soit à une trop grande viscosité du sang, soit à un rétrécissement des vaisseaux. Le sang, ainsi arrêté dans sa course, se putréfiait. Stahl, Hoffmann admirent nettement, les premiers, une contraction spasmodique active des parois vasculaires; mais toujours le sang sortait en nature de ses voies naturelles, à la suite de ce resserrement des capillaires, pour pénétrer dans les lymphatiques, erreur réfutée par Fabre en 1785.

La théorie de la stase sanguine par spasme vasculaire n'était pas universellement admise; Berlinghieri et beaucoup d'autres croyaient à la stase par atonie, par relâchement des vaisseaux. Le sang traversait facilement leurs parois distendues.

D'autres enfin, admettant une altération primitive du sang, une diathèse inflammatoire (Borsieri, 1789), pensaient que ce sang altérait, pour les traverser, les parois vasculaires.

Jusqu'à la fin du XVIIIe siècle, on croit, en somme, à une stase sanguine suivie de l'issue du sang en nature au dehors des vaisseaux.

C'est avec Hunter (1795) que s'ouvre la période expérimentale, et par conséquent véritablement féconde, de l'étude de l'inflammation, et en particulier de ses phénomènes vasculaires. Hunter démontre, sur une oreille de lapin artificiellement enflammée, et par une série d'observations ingénieuses sur la peau enflammée, que l'afflux sanguin est dû à une *dilatation active* des petits vaisseaux *artériels*; la circulation est accélérée; les petites artères battent anormalement; le sang veineux est resté rouge.

Les conclusions de Hunter n'entraînèrent pas la conviction, car les nombreux expérimentateurs (Wilson, Boraston, etc.), qui, pendant la première moitié du XIXe siècle, tentèrent des observations sur la membrane interdigitale de la grenouille ou le mésentère du lapin artificiellement enflammé, virent un resserrement des petits vaisseaux précéder quelquefois la dilatation de Hunter, une diminution de la vitesse du courant sanguin précéder par conséquent son accélération; d'autres constatèrent qu'après une période d'accélération circulatoire s'établissait une véritable stase. Aussi la confusion est-elle aussi grande qu'au siècle précédent; les uns admettant un spasme vasculaire, les autres une dilatation qui, active pour ceux-ci, était atonique pour ceux-là. Rasori, Cruveilhier placent les phénomènes vasculaires, non plus dans les artérioles, mais dans les radicules veineuses.

Il faut, en somme, arriver à la période moderne où l'anatomie et la physiologie font connaître, à côté de la structure musculaire des artérioles, le système nerveux vaso-moteur, son extrême irritabilité, son indépendance périphérique et par conséquent l'indépendance des circulations locales, pour que l'expérimentation nous donne des renseignements précis sur les phénomènes vasculaires de l'inflammation.

L'importance des phénomènes vasculaires inflammatoires devait cependant subir un moment d'éclipse à peu près complète.

Virchow, faisant de l'inflammation une simple réaction des cellules fixes des tissus irrités, s'inquiétait peu de l'hyperémie; pour lui, elle constituait un symptôme de second plan; il la comparait à la congestion qui accompagne toute fonction active d'un organe; elle servait simplement à apporter des matériaux nutritifs aux cellules qui, réagissant activement, proliférant abondamment (pour Virchow, toutes les cellules de la région enflammée provenaient de la prolifération des cellules fixes du tissu), avaient besoin d'une nutrition plus active. Virchow, Küss, étendant à juste titre le domaine de l'inflammation, décrivaient l'inflammation chronique (telle que le tubercule) et celle des tissus privés de vaisseaux, tels que la cornée et les cartilages; l'importance de l'hyperémie paraissait décidément bien minime.

Il faut arriver aux belles expériences de Cohnheim (1867) pour voir les phénomènes vasculaires reprendre dans l'histoire de l'inflammation la place à laquelle ils ont droit, c'est-à-dire la première. S'il n'y a pas d'inflammation sans exsudation, sans diapédèse, il n'y a pas d'inflammation sans vaso-dilatation, puisque celle-ci en est le *primum movens*.

Avant d'aborder l'étude des expériences modernes sur les phénomènes vasculaires de l'inflammation, nous devons répondre à une des objections de Virchow. Les tissus atteints d'inflammation chronique peuvent être complètement privés de vaisseaux sans que l'importance des symptômes vasculaires pendant la période aiguë en soit en rien diminuée; mais comment concevoir l'inflammation des tissus normalement privés de vaisseaux, comme la cornée?

Ainsi que le dit Letulle, la cornée représente un véritable champ clos sur lequel les écoles rivales ne cessent, depuis Recklinghausen, de se livrer bataille. Il n'est pour ainsi dire pas une seule des idées théoriques modernes, ayant trait à la pathologie cellulaire, qui n'ait recherché, dans le tissu cornéen et dans ses réactions pathologiques, une de ses bases les plus solides. Je laisse de côté la partie anatomo-pathologique de cette question, qui sera traitée plus loin par Letulle, pour rappeler simplement ce qui intéresse l'histoire des phénomènes vasculaires de l'inflammation.

Pour Virchow, Recklinghausen, la cautérisation de la cornée entraîne une inflammation manifeste (globules de pus) sans aucun symptôme vasculaire, puisque les vaisseaux manquent dans ce tissu; Recklinghausen pense même se mettre à l'abri de toute critique en soignant, en dehors de l'organisme, une cornée de grenouille enflammée et en la trouvant remplie de jeunes éléments cellulaires.

Cohnheim a répondu victorieusement à ces objections en montrant que, même dans ces cas, la congestion vasculaire ne perd pas ses droits. Il irrite le centre de la cornée et l'inflammation ne se fait pas primitivement au point irrité, mais les vaisseaux péricornéens se dilatent par voie réflexe, et l'inflammation leucocytaire se fait d'abord à la périphérie

de la cornée, autour des vaisseaux, et gagne concentriquement et progressivement le centre traumatisé. La preuve est indubitable si, avant de traumatiser la cornée, on injecte dans la grande circulation des particules très fines de matière colorante insoluble. Les leucocytes s'emparent de ces corps étrangers et peuvent être suivis, ainsi colorés, de la périphérie au centre de la cornée. L'expérience de Cohnheim est donc irréfutable; même dans les tissus privés de vaisseaux, l'inflammation a pour facteur indispensable la dilatation des vaisseaux les plus voisins, qui deviennent ainsi le point de départ d'un autre facteur indispensable de l'inflammation : la diapédèse. On verra, dans la partie anatomo-pathologique, que Cohnheim eut tort d'être trop exclusif et de ne vouloir admettre aucun rôle du tissu cornéen dans la production de l'inflammation de la cornée, ainsi que les expériences de Zenftleben, Böttcher l'avaient démontré.

Quoiqu'il en soit, nous admettons donc comme bien démontré qu'il n'y a pas d'inflammation sans modifications vasculaires.

Modifications vasculaires. — Quelles sont ces modifications, d'après les expériences modernes?

Une première notion universellement admise est que, contrairement à ce que croyaient les premiers observateurs, le sang ne sort plus des vaisseaux, sauf les cas de ruptures vasculaires causées par des poisons spéciaux ; l'afflux sanguin se fait par des modifications du calibre des petits vaisseaux.

Dans l'expérience classique de Cohnheim sur le mésentère d'une grenouille curarisée, il existe deux phases bien distinctes. Au début, pendant une heure ou deux au plus, il y a vaso-dilatation considérable (le diamètre des artérioles peut être doublé) et accélération du courant sanguin, comme l'avait soutenu Hunter; puis, le courant sanguin se ralentit, la pression diminue, la *stase* s'établit, les globules rouges s'accumulent. La diapédèse, l'exsudation que nous étudierons plus loin, en sont les conséquences.

En somme, pour que l'inflammation ait lieu, il faut de la *stase capillaire*, ainsi que les anciens le soutenaient; c'est cette stase qui est caractéristique et qu'on observe toujours dans tous les tissus et quel que soit l'irritant. Quant aux premières phases qui précèdent la stase, et qui sont constituées dans l'expérience de Cohnheim par une dilatation avec accélération de la vitese, elles peuvent varier d'une expérience à l'autre. C'est ainsi qu'en produisant une inflammation au moyen des alcalis, on observe d'abord une contraction artérielle avec ralentissement du courant sanguin; avec l'ammoniaque, on observe des alternatives de resserrement et de dilatation sur le même rameau artériel. Recklinghausen a fait un tableau comparatif des premiers effets vasculaires des différentes irritations sur la membrane interdigitale de la grenouille. Mais, dans tous les cas, on aboutit à la stase locale, et tout se passe comme dans l'expérience de Cohnheim.

Samuel a publié, en 1870, une série d'expériences faites sur l'oreille enflammée, par l'huile de croton, du lapin albinos maintenu à une basse température pour retarder l'inflammation, ce qui facilite l'observation des phénomènes. Il a confirmé les résultats obtenus sur les Batraciens.

En résumé, les modifications vasculaires existent dans l'inflammation, elles en sont un facteur indispensable ; nous devons maintenant nous demander comment la cause inflammatoire les engendre.

Pathogénie des modifications vasculaires. — Pour Cohnheim, pour Samuel, la dilatation vasculaire, la stase, l'hyperémie inflammatoire, en un mot, est une chose absolument passive, due aux altérations des parois vasculaires. La cause irritative lèse les vaisseaux dont la musculature se relâche; telle est la cause première de la diminution de la vitesse et de la pression, de la stagnation, et donc de l'inflammation.

Letulle dira, dans la partie anatomo-pathologique de l'étude de l'inflammation, que les parois artérielles ne dénotent aucune altération appréciable au microscope (dans les périodes ultérieures, les parois vasculaires pourront naturellement présenter des lésions comme tous les tissus de la région) : nous nous demanderons à propos de la diapédèse si la paroi vasculaire n'a pas subi certaines modifications, telles que contraction et changement de forme des cellules de l'endothélium vasculaire. Pour le moment, notons que nous ignorons si les phénomènes vasculaires des premières phases de l'inflammation tiennent, pour une certaine part, à une modification invisible des éléments anatomiques des parois des vaisseaux ; mais affirmons qu'ils ne tiennent pas à une altération anatomique visible. Cette altération peut exister et existera dans certains cas, causée par la substance inflammatoire, mais n'étant pas constante, elle n'est pas indispensable à la production de l'inflammation et ne doit pas rentrer dans la physiologie pathologique générale de ce syndrome. « L'action directe et exclusive sur les vaisseaux des substances qui produisent l'inflammation, n'a pas été étudiée. » (Bouchard).

Déjà, Recklinghausen s'était élevé contre la conception de Cohnheim et Samuel; pour lui, l'hyperémie inflammatoire ne se distinguait de la congestion simple que par sa durée, mais était de même ordre que celle qu'on produit dans l'oreille du lapin par la section du sympathique cervical. Les expériences de ces dernières années lui ont amplement donné raison.

Il faut admettre, à l'heure actuelle, que la substance soluble toxique qui engendre l'inflammation (nous avons vu que toute inflammation mécanique, physique, chimique infectieuse doit probablement se réduire à une irritation locale par une substance soluble) agit sur le système nerveux vaso-moteur, central ou périphérique, et produit ainsi indirectement les modifications circulatoires de sa région irritée. Celles-ci sont donc, en dernier ressort, actives, essentiellement sous la dépendance du système nerveux vaso-moteur.

[J. COURMONT.]

C'est surtout à l'aide des substances solubles d'origine microbienne qu'on a étudié le mécanisme des modifications vasculaires dans l'inflammation. Bouchard et son école tiennent la première place parmi ceux que cette question a préoccupés.

Bouchard savait, par ses propres expériences et celles de ses élèves, Charrin, Gley, Gamaleïa, que les substances solubles qui entravent la diapédèse, et donc l'inflammation, obtiennent de tels effets en paralysant les centres vaso-dilatateurs. On connaît l'expérience aujourd'hui classique de Charrin et Gamaleïa ([1]) qui empêchent l'inflammation de l'oreille du lapin, frottée d'huile de croton, en injectant dans le sang de cet animal les produits solubles du bacille pyocyanique; la congestion et l'exsudation plasmatique ne se produisent pas et sont remplacées par de la stase veineuse. L'action antiphlogistique est donc due à l'obstacle apporté à la congestion artérielle par une substance qui diminue l'excitabilité des appareils vaso-dilatateurs. Les expériences de Charrin et Gley ([2]) démontrant graphiquement que la substance qui empêche l'inflammation agit bien en paralysant le système vaso-dilatateur, celles de Morat et Doyon confirmant les précédentes, seront étudiées dans une autre partie du traité. Je rappelle simplement que Massart et Bordet les ont critiquées avec des arguments sans valeur qui ont été relevés par J. Courmont, Charrin et Gley.

Si donc il est démontré qu'on arrête l'inflammation en introduisant dans l'organisme une substance soluble qui paralyse le système nerveux vaso-dilatateur, il est à prévoir que la substance qui engendre l'inflammation agit sur le même système d'une façon inverse. C'est ce qu'a pensé Bouchard. Il admet que la substance inflammatoire produit les modifications vasculaires, indispensables au début du processus inflammatoire, par l'intermédiaire du système nerveux, et qu'elle agit de deux façons : 1° en excitant, irritant, altérant les extrémités nerveuses de la région, qui produisent secondairement une vaso-dilatation réflexe; 2° en mettant en état d'hyperexcitabilité les centres vaso-dilatateurs bulbaires, médullaires, ganglionnaires ou même simplement cellulaires des parois vasculaires. Il existerait donc, pour Bouchard ([3]), à côté de substances qui entravent la vaso-dilatation, la diapédèse et donc l'inflammation (anectasines) des substances qui ont un effet inverse (ectasines) et favorisent l'inflammation, en mettant en état d'hyperexcitabilité le système vaso-dilatateur. Bouchard a immédiatement étudié une des substances solubles microbiennes les plus phlogogènes qu'on connaisse : la tuberculine, et en a fait le type des ectasines. La tuberculine est un antagoniste des substances qui paralysent le système nerveux vaso-dilatateur.

La vaso-dilatation ainsi produite est bien une dilatation active, par

([1]) Charrin et Gamaleïa. *Congrès de Berlin*, 1890, II. III, Ab., 29.
([2]) Charrin et Gley, *Académie des sciences*, 28 juillet 1890. *Archives de physiologie*. 1890 et 1891.
([3]) Bouchard, *Académie des sciences*, 26 octobre 1891.

excitation des vaso-dilatateurs, utile, par conséquent, pour la diapédèse, et non une dilatation passive par paralysie des vaso-constricteurs.

Arloing ([1]) a voulu vérifier l'opinion de Bouchard, en ce qui concerne la pathogénie de l'inflammation, que la mise en hyperexcitabilité des centres vaso-dilatateurs « rendra plus intense la dilatation vasculaire partout où elle sera sollicitée par voie réflexe et en particulier dans la zone envahie par les microbes qui sécrètent la substance phlogogène ». Il s'est adressé pour cela à une substance soluble microbienne éminemment phlogogène : la culture filtrée du *staphylocoque pyogène*.

Or, on sait, depuis les expériences de J. Courmont et Rodet, que la culture filtrée du staphylocoque pyogène, outre son action directement phlogogène et même suppurative, constitue un liquide prédisposant l'organisme injecté aux effets pathogènes, locaux et généraux, du staphylocoque. Parti de ces faits, Arloing a recherché si ce liquide mettait, comme le pensait Bouchard, et comme ce dernier l'avait vu pour la tuberculine, les centres vaso-dilatateurs en état d'hyperexcitabilité. Il s'est servi, pour cela, de l'expérience classique de l'excitation du nerf dépresseur de Cyon chez le lapin. Cette excitation produit, comme on le sait, une chute de la pression générale sanguine par vaso-dilatation réflexe des organes abdominaux. On détermine graphiquement la chute de pression qui correspond, chez un lapin, à l'excitation du nerf dépresseur par un courant minimum donné; on injecte ensuite dans le système veineux de l'animal 6 à 8 centimètres cubes de culture filtrée de staphylocoque pyogène; on répète la même excitation, et on constate que la chute de pression est à peu près double de la précédente et également de plus longue durée (fig. 4 et 5). Donc, la culture filtrée du staphylocoque met les centres nerveux vaso-dilatateurs dans un état d'hyperexcitabilité intense. Ce mécanisme peut donc être invoqué pour expliquer, en partie, la production de la vaso-dilatation dans la région imprégnée de substance phlogogène.

Les substances solubles qui favorisent l'inflammation mettent tout le système vaso-dilatateur en état d'hyperexcitabilité, aussi bien périphérique qu'axial. Arloing coupe, sur deux lapins, le sciatique et le saphène interne d'une patte; l'un deux reçoit en outre 6 centimètres de culture filtrée de staphylocoque dans le système veineux. Tous deux sont injectés, dans la patte énervée, avec 1/2 centimètre cube de la même culture virulente de staphylocoque. L'action phlogogène de la culture est beaucoup plus marquée chez le lapin imprégné de culture filtrée. Il faut bien admettre que les vaso-dilatateurs périphériques avaient été mis en état d'hyperexcitabilité par le liquide préalablement injecté.

On sait, depuis les expériences de Charrin, Roger, Ruffer, que la section des nerfs d'une région favorise l'inflammation qu'on provoque dans la

([1]) Arloing, *Académie des sciences*, 7 septembre 1891.

région énervée; mais, dans le cas d'Arloing, l'énervation avait été la même chez le témoin.

En résumé, cette question de l'origine de l'hyperémie active, qui s'observe au début de toute inflammation, présente encore bien des points

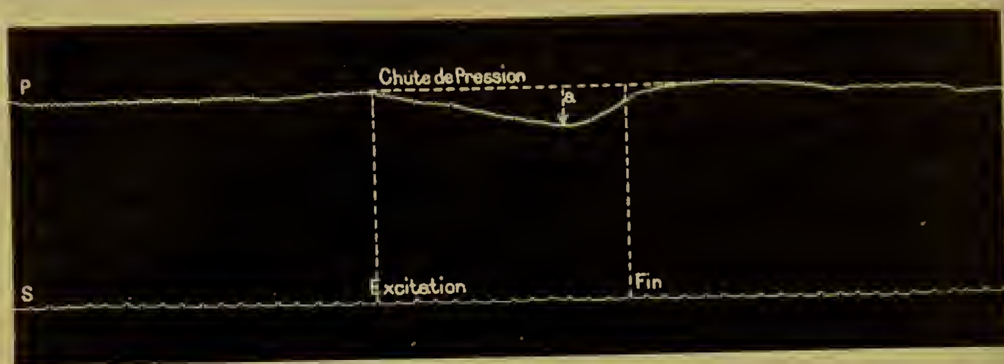


Fig. 14. — Tracé de la pression manométrique artérielle sur un lapin, avant toute injection de toxine. Excitation du nerf dépresseur (intensité 10). La chute de pression est faible et cesse aussitôt après la fin de l'excitation. (D'après Arloing.)

S, secondes. — P, pression. Le tracé a été réduit de 2 1/2 par la photographie.

obscurs; cependant les travaux de Bouchard, d'Arloing et de leurs élèves nous permettent de formuler quelques conclusions, qui satisfont l'esprit, tout au moins dans l'état actuel de la science. Elles pourront naturellement

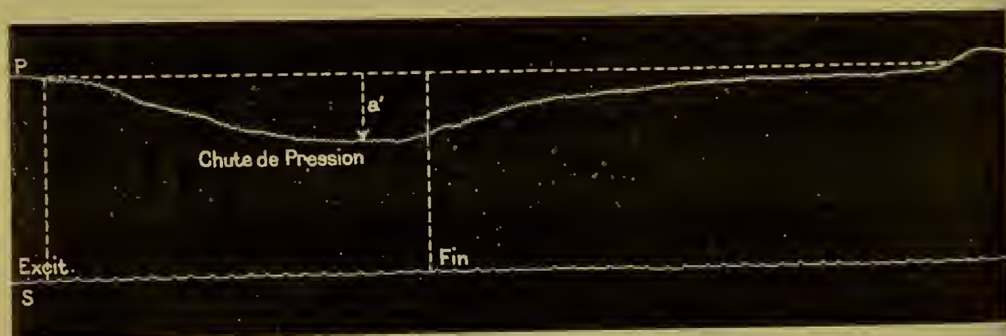


Fig. 15. — Suite du tracé de la figure 14 (quelques minutes). Le lapin a reçu 8 centimètres cubes de *toxine de staphylocoque* dans la veine auriculaire. L'excitation (10), bien que portant sur un nerf fatigué (c'est la 4e excitation de l'expérience), donne un abaissement de pression bien plus considérable et se prolongeant longtemps après la fin de l'excitation. (D'après Arloing.)

être modifiées ultérieurement, car le dernier mot n'est pas dit sur l'inflammation.

J'ai admis, en traitant de l'étiologie de l'inflammation, que toute cause phlogogène devait vraisemblablement se réduire en dernière analyse à une émission de substance soluble. Pour être phlogogène, cette substance doit d'abord engendrer, dans la région envahie, une vaso-dilatation intense: elle procède pour cela par plusieurs mécanismes pouvant être mis en jeu simultanément ou séparément.

1° Tout en n'altérant pas anatomiquement les vaisseaux, elle peut leur faire subir différentes modifications, qui seront étudiées plus spécialement à propos de la diapédèse et de l'exsudation;

2° Elle peut agir directement sur les nerfs vaso-dilatateurs périphériques de la région;

3° Elle peut agir indirectement sur ces mêmes nerfs, par voie réflexe, en irritant ou altérant les autres nerfs de la région;

4° Elle peut favoriser cette vaso-dilatation locale réflexe en mettant en état d'hyperexcitabilité les centres vaso-dilatateurs, soit axiaux, soit périphériques.

Quant aux corps solides inertes ou microbiens, ils peuvent exagérer le réflexe par irritation mécanique directe, mais ils produiraient une simple congestion passagère et non une véritable inflammation s'ils n'étaient pas le centre émissif de substances solubles phlogogènes.

II. — DE L'EXSUDATION INFLAMMATOIRE

Tout processus inflammatoire s'accompagne fatalement d'exsudation dans la région enflammée. On appelle exsudation : l'accumulation dans une cavité naturelle, comme celle des séreuses, à la surface d'une muqueuse ou dans l'épaisseur d'un tissu quelconque, d'une substance amorphe, liquide, tout au moins à son origine. Cet exsudat imprègne donc les éléments fixes des tissus et sert de véhicule aux cellules mobiles (leucocytes), aux microbes, etc. C'est grâce à lui, en grande partie, qu'est dû l'*œdème* inflammatoire, si net dans les lésions cutanées, et qui avait vivement frappé les anciens (*tumor*). C'est également cet exsudat qui permet l'organisation concentrique de certaines lésions inflammatoires, telles que le tubercule (¹). Lorsqu'il s'opère à la surface d'une séreuse, l'exsudat se collecte pour former les grands épanchements : pleurétiques, ascitiques, péricardiques, etc. En un mot, l'étude de l'exsudat inflammatoire tient sous sa dépendance aussi bien la faible quantité de liquide qui imprègne la plus légère lésion inflammatoire que le volumineux épanchement de plusieurs litres qui distend une séreuse, ou l'abondante sérosité du vésicatoire. Il va sans dire que l'épanchement des séreuses sera plus souvent mis à contribution pour l'analyse des causes phlogogènes. Il est inutile d'insister sur l'importance pour le pathologiste de bien connaître la composition de ces exsudats et surtout leur origine, leur mode de formation.

Définition de l'exsudat inflammatoire. — Une première question préjudicielle se pose. Qu'entend-on par exsudat inflammatoire? ou plutôt quelles sont ses limites? Où s'arrête la pleurésie, lésion inflammatoire;

(¹) R. Tripier, Recherches sur la constitution des tubercules miliaires. *Congrès de Berlin*, 1890, Band II, Abtheilung III, p. 205.

où commence l'hydrothorax, qu'on est convenu d'appeler un œdème mécanique? Où finit la péritonite pour faire place à l'ascite, consécutive à l'oblitération de la veine porte? Ce point serait capital à élucider. L'analyse comparative de liquides, contenus dans la même séreuse et d'origine aussi différente, nous éclairerait en effet mieux que toutes les expériences. Malheureusement, la limite est mal tranchée et nous ne pouvons distinguer, de par sa composition, un liquide simplement œdémateux d'un liquide inflammatoire, ou du moins nous trouvons tous les termes de transition ([1]). D'ailleurs, une opinion nouvelle tend de plus en plus à se faire jour, et Letulle s'en est fait le champion : il n'existerait pas d'hydrothorax, pas d'ascite par compression veineuse, sans lésion préalable ou simultanée de la séreuse; les soi-disant cas d'hydrothorax seraient (au point de vue de la pathologie générale) des pleurésies séreuses subaiguës; l'ascite cirrhotique n'existerait pas sans péritonite simultanée; l'hydrocèle serait toujours une vaginalite chronique exsudative. Cette manière de concevoir la nature des épanchements, dits jusqu'à ce jour non inflammatoires, pourrait également s'appuyer sur les expériences de Ranvier. On sait, depuis ses travaux, que l'œdème, dit mécanique, ne tient pas à un obstacle survenu à la circulation : il faut qu'il s'y ajoute une paralysie des vaso-moteurs. Si on lie *aseptiquement* la veine fémorale ou la veine cave inférieure, on ne produit aucun œdème; celui-ci survient sûrement si on opère en même temps la section du sciatique; la section des racines postérieures n'a nullement le même effet. Roger et Josué viennent (1895) de confirmer l'interprétation de Ranvier. Ils lient les trois veines auriculaires du lapin : il y a stase veineuse sans œdème; la section simultanée des nerfs sensitifs ne fait pas apparaître l'œdème, tandis que l'arrachement du ganglion cervical supérieur combiné à la ligature veineuse, engendre, en une demi-heure, un œdème qui dure trois ou quatre jours. On peut remplacer l'arrachement du ganglion par l'injection de 1 centimètre cube de culture stérilisée du *Proteus vulgaris* qui paralyse les vaso-moteurs. L'œdème purement mécanique, par obstruction vasculaire, n'existe donc pas, il faut qu'un trouble vaso-moteur s'y ajoute. L'œdème de la phlébite n'est pas dû seulement à l'oblitération de la veine, mais aussi aux toxines, sécrétées par le microbe originel de la phlébite, qui ont agi sur le système vaso-moteur. S'il n'y a pas d'œdème, d'épanchement sans intervention du système nerveux, on s'expliquerait difficilement leur production en

([1]) On a cherché à distinguer l'exsudat inflammatoire de l'exsudat hydropique par l'analyse physique ou chimique. On a dit que le poids spécifique avait une grosse importance : une densité supérieure à un certain chiffre répondrait toujours à un exsudat inflammatoire. On s'est également servi de la teneur en albumine ou en azote. Dernièrement (mai 1895), Rivolta a publié un nouveau procédé de diagnostic. L'acide acétique produirait un précipité dans les exsudats inflammatoires; ce précipité manquerait dans les exsudats mécaniques. La substance précipitée serait une nucléo-albumine provenant du protoplasme des leucocytes. Aucune de ces réactions ne peut être considérée comme pathognomonique; toutes les transitions existent. Ces réactions indiqueraient seulement l'intensité plus ou moins grande de la diapédèse.

dehors d'une intoxication, d'une inflammation, si légère soit-elle, dût-elle provenir des sécrétions des cellules organiques altérées par le défaut d'irrigation. Je ne discuterai pas plus longtemps cette question de la nature inflammatoire des épanchements et œdèmes soi-disant mécaniques [1]. Je l'ai soulevée simplement pour montrer la difficulté qu'on éprouve à trouver des termes de comparaison entre les exsudats inflammatoires et les exsudats, soit normaux comme ceux qui existent normalement en si petite quantité dans les séreuses saines, soit anormaux, mais réputés non inflammatoires, comme la sérosité de l'œdème par stase veineuse. Nous nous contenterons donc d'étudier, en lui-même, l'exsudat inflammatoire et nous nous demanderons quelle est l'origine de ses parties constituantes.

Rappelons que l'exsudat inflammatoire, d'après tout ce que nous venons de dire, peut être *libre*, *interstitiel* ou *parenchymateux*.

Aspect des exsudats inflammatoires. — Suivant leur aspect, on divise les épanchements inflammatoires en : *séreux*, *séro-fibrineux*, *fibrineux*, *purulents*, *hémorragiques*, *chyliformes*.

Nous renvoyons au chapitre *Suppuration* pour l'étude de l'exsudat purulent; nous réservons pour un instant les exsudats hémorragiques et chyliformes.

Les exsudats *séreux*, *séro-fibrineux* et *fibrineux* sont ainsi appelés suivant qu'ils restent liquides, qu'ils contiennent des flocons solides nageant dans une masse liquide appréciable, ou suivant qu'ils se solidifient pour leur plus grande partie. C'est, en effet, le moment de dire que les exsudats inflammatoires ne restent pas toujours liquides (*séreux*), ils se coagulent fréquemment. Quelquefois, demeurés liquides dans l'organisme, ils se coagulent après extraction, soit aussitôt après leur pénétration dans les tubes de l'appareil aspirateur, soit quelques minutes ou quelques heures après leur exposition à l'air; d'autres fois, ils se coagulent spontanément à la surface des muqueuses, ou dans la cavité des séreuses, pour former des *fausses membranes*. On appelle ainsi des membranes plus ou moins épaisses, allant depuis une couche ténue, un simple dépoli, jusqu'à l'épaisse fausse membrane diphtéritique, et composées, au microscope, de couches stratifiées de fibrine emprisonnant une plus ou moins grande quantité d'éléments figurés (leucocytes, globules rouges) vivants ou morts, de microbes, etc. Ces fausses membranes adhèrent en général à la muqueuse ou à la séreuse, l'altération de l'endothélium des séreuses étant toujours une lésion préjudicielle à la formation de la fausse membrane et le dépoli qui en résulte étant la raison d'être de cette adhérence (Letulle). Elles sont quelquefois soudées aux tissus d'une façon encore plus intime, unies qu'elles sont à des traînées de fibrine coagulées dans l'épaisseur de la séreuse et jusque dans les lymphatiques (Wagner, Cornil et Ranvier). La fibrine d'un exsudat peut donc se coaguler sur une

[1] Il est bien certain qu'il faut aussi tenir compte, dans les cachexies, de l'altération des parois vasculaires et aussi de celle des liquides organiques.

surface libre ou dans l'épaisseur d'un tissu, et même s'accompagner d'une coagulation identique dans l'intérieur des lymphatiques. La fausse membrane ainsi adhérente constitue l'*exsudat fibrineux*. Dans l'exsudat *séro-fibrineux*, on voit des flocons de fibrine nager dans de la sérosité accumulée dans une cavité séreuse : c'est donc un exsudat mixte.

Composition des exsudats inflammatoires. — La composition de ces différents exsudats est-elle donc spéciale à chacun d'eux et peut-elle nous expliquer ces aspects au premier abord si différents? L'exsudat séreux par exemple est-il une simple transsudation liquide sans fibrine? L'exsudat fibrineux est-il doté d'une richesse toute spéciale en éléments constituants de la fibrine? Nous allons voir qu'il n'en est rien, tout au moins d'une façon absolue. Ce point de la physiologie pathologique de l'inflammation est encore très obscur. Depuis que la chimie a pu tenter l'analyse d'un liquide organique, on s'est occupé de la composition des épanchements inflammatoires. Les noms de Hoppe, Robin, Méhu, Schmidt, Hoffmann, Hoppe-Seyler, Drivon, Gautier, Letulle, etc., sont attachés à ces tentatives. Malheureusement, les résultats ne concordent pas suffisamment pour que l'étude synthétique générale de l'exsudat inflammatoire puisse être définitivement établie. Il faut ajouter, en outre, que la composition d'un exsudat varie suivant le tissu enflammé, la durée de l'inflammation, suivant l'âge, les maladies simultanées du sujet atteint, et certainement aussi suivant la cause phlogogène. On trouvera, dans l'ouvrage déjà cité de Letulle, toute une série de tableaux, dont plusieurs lui sont personnels, mettant en parallèle les analyses faites par les auteurs des différents liquides inflammatoires.

D'une façon générale, on peut dire que tout liquide inflammatoire est composé des substances suivantes : eau, sels, fibrinogène, fibrine, autres albumines, matières organiques, la fibrine pouvant faire défaut.

Si nous reportons à 1 litre le dosage de ces différentes substances, nous voyons qu'elles oscillent dans les proportions suivantes.

Les sels varient peu entre 7^{gr},50 et 9 grammes par litre. Leur masse est surtout composée de chlorure de sodium, mais aussi de sels de potasse et de chaux, ceux-ci jouant, ainsi que nous le verrons, un grand rôle dans la coagulation du fibrinogène.

Les matières albuminoïdes, autres que la fibrine et le fibrinogène, (sérum-albumine, sérum-globuline notamment) sont d'autant plus abondantes que l'inflammation est plus aiguë. Tandis que les épanchements aigus de la plèvre en contiennent de 50 à 55 grammes, les épanchements subaigus (qui contiennent peu ou pas de fibrine et de fibrinogène). les hydrothorax, n'offrent que 15 à 25 grammes d'albuminoïdes (A. Gautier). Ces derniers liquides ont une densité très faible.

Il serait intéressant de connaître la proportion de la sérum-albumine et de la sérum-globuline dans les différents exsudats. Le rapport des poids de l'un à l'autre est assez variable pour chaque cas; toutefois ce

rapport reste, pour chaque malade, le même que dans le sang, c'est-à-dire, d'une façon générale, tantôt supérieur, tantôt inférieur à 1 (Hoffmann et Pigeaud). Voici deux analyses dues à ces deux auteurs :

	I rapport : sérine à globuline.	II rapport : sérine à globuline.
Sérum du sang.	0,664	1,056
Liquide pleural.	0,680	1,142
Liquide d'ascite.	0,686	1,122
Liquide de l'œdème.	0,677	1,152

Letulle fait remarquer que ce rapport serait intéressant à établir sur une vaste échelle, et servirait peut-être au diagnostic et au pronostic des lésions inflammatoires. En effet, tandis que, d'après Becquerel et Rodier, la quantité de sérine du sang diminue en général dans les maladies aiguës, elle augmente (78 à 86 pour 1000 au lieu de 70 pour 1000) dans les pleurésies. Il est donc probable que le liquide inflammatoire offre des variations parallèles et peut-être utiles à connaître [1].

Le dosage de la fibrine a davantage préoccupé les auteurs. On admet en général que la fibrine est d'autant plus abondante que le processus inflammatoire est plus accusé. Le plus grand désaccord existe quand on se trouve en présence des analyses des auteurs. Cela se comprendra facilement quand nous aurons expliqué l'origine de la fibrine. On peut dire que tout épanchement qui ne contient pas de caillots ou flocons et, ponctionné, sort fluide, ne contient pas de fibrine; le plasma sanguin non plus n'en contient pas. Mais, la fibrine peut se former ultérieurement, et, suivant que l'analyse portera sur un exsudat au moment de son extraction, ou quelques instants après, elle décèlera une quantité plus ou moins grande de fibrine. Nous allons voir que l'analyse doit porter simultanément sur le fibrinogène. En somme, un liquide provenant d'une lésion franchement inflammatoire peut ne pas contenir de fibrine à un moment donné pour des raisons multiples que nous passerons en revue dans un instant. Ces remarques faites, on peut adopter avec les différents auteurs les chiffres de Méhu. Pour Méhu, la proportion dosable de fibrine oscille entre $0^{gr},09$ et $1^{gr},58$ par litre, sans jamais dépasser $1^{gr},60$ par litre, détail important pour la suite. Quant à la limite inférieure, nous avons vu qu'elle peut tomber à 0.

Le dosage du fibrinogène présente, dans l'état actuel de nos connaissances, une bien plus grande importance. Letulle et Marette l'ont tenté dans un certain nombre de sérosités ascitiques et pleurétiques. Dans les tableaux parus dans l'ouvrage de Letulle, la quantité de fibrinogène varie de simples traces à près de 1 gramme par litre. Ces analyses démontrent

[1] Il ne faut pas perdre de vue, toutes les fois qu'on parle d'albumines, que leur distinction est basée sur des caractères qui laissent beaucoup de chimistes incrédules sur la valeur de cette différenciation. Ces caractères différentiels ne sont peut-être que provisoires, ils sont physiques et non chimiques. La caséine qui a traversé le filtre en porcelaine ne coagule plus ni par le ferment lab ni par la chaleur; on ne saurait plus la reconnaître (Hugounenq).

[J. COURMONT.]

que tout le fibrinogène ne se transforme pas fatalement en fibrine, même dans les meilleures conditions apparentes de coagulation; nous allons revenir sur ces faits intéressants à propos de l'origine de tous ces éléments.

Mentionnons comme type d'analyses complètes et très soignées d'un exsudat inflammatoire, celles que Hugounenq a faites du liquide de la périostite albumineuse. Ces analyses sont rapportées à 100 centimètres cubes.

	PREMIER MALADE.		DEUXIÈME MALADE.		
	1re ponct.	2e ponct.	1re ponct.	2e ponct.	3e ponct.
Densité	1035	1014	1031	1024	1023
Eau	91,91	90,27	91,61	92,40	92,40
Résidu fixe	8,09	9,73	8,39	7,60	7,60
Nucléo-albumine	»	»	0,87	0,70	0,73
Sérine	»	»	5,61	5,67	5,14
Urée	0,02	»	»	»	0,02
Acide succinique	»	»	»	»	0,10
Graisses et extractif non défini	0,94	»	0,98	0,52	0,80
Chlorure de sodium	0,359	0,430	0,489	»	»
Sulfate de sodium	0,048	0,049	0,037	»	»
Phosphate de sodium	0,060	0,072	0,064	»	»
Carbonate de sodium	0,089	0,069	0,506	»	»
Chlorure de potassium	0,126	0,079	0,939	»	»
Phosphate de calcium	0,048	0,036	0,038	»	»

La composition du liquide d'hydarthrose est presque identique. Voici une analyse de Hoppe-Seyler :

Eau	92,83
Résidus fixes	7,17
Nucléo-albumine	0,66
Albumine	5,13
Graisses et extractif	0,45
Sels minéraux	0,73

Résumons, d'après Hugounenq, en un tableau, 8 analyses rapportées au litre, dues à trois auteurs différents (Letulle, Drivon, Halliburton) :

	ŒDÈME SOUS-CUTANÉ.	TRANSSUDATS PLEURÉTIQUES.				LIQUIDES D'ASCITE.			
		I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.
Densité	1012	1012	1010	1012	1012	1011	1010	1014	1011
Albumines totales	3,33	23,35	13,0	24,20	13,24	13,49	12,6	26,90	8,30
Fibrinogène spont. coagul.	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	»	0,7	traces.	traces.
Fibrinogène non spont. coagul.	0,02	0,20	0,08	0,72	0,06	»	0,1	0,04	»
Cendres	»	»	8,5	7,50	»	7,35	5,9	7,5	8,5

Voici une analyse très complète de Soulard. Il s'agit d'un liquide pleurétique, jaune verdâtre, alcalin, avec un coagulum de fibrine. D = 1019 à 15 degrés.

		Grammes.		
Fibrine non dissoute		0,42	poids total.	
Résidu sec à 100 degrés.	Matières minérales	7,10	= 52gr,80	Par litre.
	Matières organiques	45,70		
Chlorure de sodium		7,10		
Matières albuminoïdes en solution	Sérine	26,20	= 43gr,90	
	Globuline	17,70		
Urée		0,65		
Matières grasses		0,46		

Origine des exsudats inflammatoires. — Cette étude rapide de la composition des exsudats inflammatoires était indispensable comme introduction à la recherche de leur origine. Nous devons maintenant nous demander d'où proviennent ces exsudats; s'ils sont simplement constitués, comme leur nom semble l'indiquer, par une transsudation des liquides normaux de l'organisme ou si, empruntant leurs éléments à différents tissus, ils possèdent une composition qui leur est propre. La variabilité des proportions de leurs parties constituantes nous fait déjà supposer que les exsudats inflammatoires n'ont pas leur équivalent normal dans l'organisme sain.

Rappelons d'abord que, d'après les idées qui tendent à se faire jour actuellement, tout épanchement de sérosité (la fibrine y fît-elle défaut et le fibrinogène y fût-il en minime quantité) doit être considéré comme un épanchement inflammatoire. Nous ne pouvons donc comparer l'exsudat inflammatoire à d'autres liquides qu'à ceux recueillis sur un organisme absolument normal.

L'exsudat inflammatoire est-il du plasma sanguin exsudé à travers les vaisseaux dilatés? Non (ou du moins la transformation est rapide), car jamais les albuminoïdes et surtout le fibrinogène n'existeront dans une sérosité inflammatoire en aussi grande quantité que dans le plasma. Nous avons démontré plus haut que la fibrine ne dépasse jamais 1gr,60 par litre dans l'exsudat inflammatoire (Mehu); or, elle existe, dans le plasma, à la dose de 4gr,05 par litre (Gautier). Quant aux autres matières albuminoïdes, Gautier a montré que les épanchements les plus aigus n'en contiennent que 50 à 55 grammes, alors que le plasma en renferme 78 à 80 grammes par litre. L'exsudat inflammatoire n'est donc pas du plasma simplement exsudé hors des vaisseaux et non modifié.

Il n'est pas non plus constitué par du sérum. Ce dernier, par définition, ne contient ni fibrine ni fibrinogène; or, on a vu que tout exsudat inflammatoire en possède au moins des traces. Enfin le sérum est toujours beaucoup plus riche en albuminoïdes (62 à 75 pour 1000. Gautier).

Sauf les épanchements chyliformes, sur lesquels nous reviendrons, les exsudats inflammatoires ne peuvent non plus être comparés à la lymphe.

En un mot, *l'exsudat inflammatoire n'a pas d'équivalent parmi les liquides normaux de l'organisme.*

Il faut donc admettre qu'il est un produit bien spécial de l'inflammation, un liquide profondément influencé par les actes vitaux du tissu enflammé.

Nous devons, alors, pour comprendre leur mode de formation et les modifications ultérieures qui se produiront dans leur sein, rechercher *l'origine de chacun des principes constituants* des exsudats inflammatoires.

Il n'y a aucune difficulté à comprendre la provenance de l'eau et des sels. Nous avons vu que les sels oscillent entre 7gr,50 et 9 grammes par litre dans tous les épanchements inflammatoires; or, ces chiffres sont les mêmes pour tous les liquides normaux ou pathologiques de l'organisme (plasma, sérum, lymphe, exsudat inflammatoire ou œdémateux). L'eau et les sels proviennent du plasma sanguin; ils transsudent à travers les parois des vaisseaux dilatés. La masse liquide inflammatoire est donc une conséquence de la vaso-dilatation dont nous avons déjà étudié les causes. Nous verrons, à propos de la diapédèse, les modifications apportées aux parois vasculaires par les leucocytes (perforation) qui facilitent encore ce passage des liquides hors du système vasculaire. Dans tous les cas, l'épanchement inflammatoire, l'œdème inflammatoire sont une conséquence directe de la vaso-dilatation et ne peuvent exister sans elle.

Pourquoi les matières albuminoïdes, telles que la sérine et la globuline, sont-elles toujours en moins grande abondance dans l'exsudat inflammatoire que dans le sérum sanguin? Filtrent-elles incomplètement à travers les parois vasculaires, ou bien une partie est-elle immédiatement détruite dans les tissus enflammés ? La question est malaisée à résoudre. Les deux explications sont également plausibles. Ceux qui admettent une dialyse incomplète des matières albuminoïdes à travers les parois vasculaires invoquent les arguments suivants. Ces matières albuminoïdes sont toujours, ainsi que nous l'avons dit plus haut, chez le même individu, dans le même rapport de quantité entre elles, dans le sang et dans les épanchements; il serait bien curieux qu'ayant passé en totalité chacune d'elles se détruisît précisément dans les tissus en quantité telle que la proportion soit conservée. Enfin, si la cause de la faible proportion des matières albuminoïdes dans l'exsudat inflammatoire tient à leur destruction partielle dans les tissus enflammés, cette diminution doit être d'autant plus considérable que l'inflammation est plus intense; or, c'est précisément l'inverse qui se produit : plus l'inflammation est aiguë, plus l'épanchement est dense et riche en matières albuminoïdes; plus l'inflammation est torpide, au point d'être méconnue, comme dans les hydrothorax et les ascites cirrhotiques, moins l'exsudat contient d'albuminoïdes. Il semble donc que les matières albuminoïdes ont la plus grande peine à dialyser à travers les parois vasculaires et que l'inflammation favorise au contraire leur passage.

D'autres observateurs pensent, au contraire, que les matières albumi-

noïdes du plasma filtrent entièrement à travers les vaisseaux dilatés, mais sont immédiatement utilisées, en partie, par les cellules de la région enflammée qui sont en état de prolifération et de suractivité fonctionnelle considérables. Ils ajoutent que la quantité des matières albuminoïdes de l'exsudat inflammatoire est influencée non seulement par soustraction, mais aussi par addition, grâce aux sécrétions microbiennes et cellulaires, grâce surtout à la mort de nombreux éléments cellulaires; l'épanchement inflammatoire est donc du plasma sanguin profondément remanié.

On peut, ce me semble, accorder les deux théories et admettre un mécanisme éclectique. Il ne faut pas oublier que le terme de dialyse est ici assez mal employé. En même temps que la transsudation, s'établit la diapédèse, c'est-à-dire la perforation des parois vasculaires par d'innombrables leucocytes; le plasma sanguin a là de nombreuses ouvertures temporaires pour sortir des vaisseaux sans dialyse : il doit donc passer en totalité. Il faut donc distinguer les cas suivant l'activité de l'inflammation, c'est-à-dire suivant l'activité de la diapédèse.

Nous admettrons donc, provisoirement tout au moins, que les matières albuminoïdes ont une grande peine à dialyser à travers les parois vasculaires; c'est pour cela qu'elles sont si peu abondantes dans les exsudats, dits mécaniques, en réalité dus à des inflammations subaiguës, c'est-à-dire avec peu de diapédèse. Mais, lorsque l'inflammation est aiguë, la diapédèse très intense, une assez grande quantité de plasma sanguin passe en nature par les perforations temporaires dues aux leucocytes; à ce niveau, la prolifération et l'activité fonctionnelle des cellules de la région enflammée étant au maximum, une grande partie des matériaux albuminoïdes sont immédiatement utilisés. Ainsi s'expliquerait le chiffre de la dose des matières albuminoïdes de l'exsudat inflammatoire toujours inférieur à celui du plasma sanguin, toujours supérieur à celui de l'exsudat des inflammations très légères, de l'exsudat dit mécanique.

Nous avons laissé pour la fin une série de gros problèmes ayant trait à la *fibrine*. Pourquoi la fibrine existe-t-elle en quantités si variables dans les exsudats inflammatoires qu'elle puisse osciller de 0 à 1gr,60 par litre, sans jamais toutefois atteindre le chiffre de la fibrine du plasma? Pourquoi le fibrinogène ne se coagule-t-il pas dans tous les cas? Quelle est l'origine de ces albuminoïdes? Quelle est la cause de la coagulation? et, par suite, quelle est la raison d'être des fausses membranes? Pour résoudre, en partie tout au moins, ces différentes questions, il faut nous reporter aux recherches qui ont tenté d'élucider la coagulation du sang; nous verrons alors si nous pouvons appliquer les données acquises à l'étude des exsudats inflammatoires.

La *coagulation du sang extrait hors des vaisseaux* a été observée de toute antiquité, mais c'est à Malpighi que revient l'honneur d'avoir montré le premier, en 1666, la substance fibreuse qui compose le caillot. Ruysch, en 1707, indique le battage comme moyen de l'obtenir; Fourcroy, en

1800, l'appelle *fibrine*. La coagulation du sang revient donc en somme à la coagulation de la fibrine, ou mieux, ainsi que nous allons le voir, à la formation de la fibrine qui se coagule. On crut d'abord (Prévost et Dumas) que la fibrine provenait des globules morts; mais, Hewson (1770), puis J. Müller (1832) démontrèrent que la fibrine provenait du plasma. Si l'on retarde suffisamment la coagulation (mélange de sulfate de soude) pour laisser aux globules le temps de se déposer, le plasma recueilli se coagule. Glenard, en séparant le plasma des globules dans un tronçon de jugulaire de cheval, Frédéricq, Gautier, en retardant la coagulation par l'emploi du froid, parfirent cette démonstration qui est inattaquable. La fibrine provient donc de la partie liquide du sang.

Pendant longtemps, on supposa que cette fibrine préexistait dans le sang et que la coagulation était une simple modification physique (Dumas, Bérard), etc.

C'est à Denis (de Commercy) que revient l'honneur d'avoir établi (1855 à 1861), sur des bases solides, la théorie chimique de la coagulation du sang et de la formation de la fibrine. Celle-ci ne préexiste pas dans le sang car elle est insoluble, elle se forme seulement au moment de la coagulation, ou plutôt sa formation est la coagulation elle-même. La coagulation est un phénomène chimique et non pas une simple modification physique. La fibrine, pour Denis, se forme aux dépens de ce qu'il appelle la *plasmine*, substance albuminoïde qu'il précipite du plasma sulfaté au moyen du chlorure de sodium. Dissoute dans l'eau, cette substance s'y coagule donnant naissance à de la fibrine concrète et de la fibrine soluble. Le grand mérite de Denis est d'avoir démontré : 1° que la coagulation du sang est un phénomène chimique : la formation de la fibrine qui ne préexiste pas dans le sang; 2° que ce phénomène chimique est un dédoublement. Son erreur consiste à croire qu'un des produits de ce dédoublement est de la fibrine soluble; nous verrons qu'il a confondu celle-ci avec la sérum-globuline, qui préexiste et ne prend aucune part à la coagulation. Au point de vue chimique, la confusion était facile puisque ce sont deux globulines assez voisines. A part cette erreur, il n'y a rien à reprendre aux travaux de Denis; on les a seulement complétés.

La première modification consista à montrer que la plasmine de Denis est un mélange de deux substances : le fibrinogène et la sérum-globuline, et que cette dernière ne prend aucune part à la formation de la fibrine: son générateur est uniquement le fibrinogène. Hammarsten isole le fibrinogène [1], l'obtient à l'état de pureté et montre que lui seul disparaît à mesure que la fibrine se forme. Fredericq complète la démonstration.

C'est ici que se placent les travaux de A. Schmidt (de Dorpat). Schmidt démontre que la transformation du fibrinogène en fibrine est une *fermentation*.

(1) Le fibrinogène coagule à 56° et précipite par une solution de chlorure de sodium à 15 pour 100 tandis que la sérum-globuline ne coagule qu'au-dessus de 65° et ne précipite pas par le chlorure de sodium.

Déjà, Buchanan, en 1831, avait fait remarquer qu'il suffit d'ajouter à un liquide d'ascite ou d'hydrocèle, ne se coagulant pas spontanément, un fragment de caillot pour amener la coagulation. Il en concluait que les globules sanguins renferment une substance indispensable à la coagulation. Plus tard, en 1845, il pensait que cette substance provenait des globules blancs. Schmidt compléta ces recherches, qui avaient passé inaperçues, en démontrant que la coagulation présente tous les caractères d'une fermentation. Il isola des globules blancs un ferment soluble qui a conservé son nom. Ce ferment n'agit qu'à des températures variant de 30 à 40 degrés, l'ébullition le détruit, il agit à faibles doses; bref, il possède tous les caractères des ferments solubles. Pour Schmidt et ses élèves, le fibrin-ferment existerait dans la plupart des éléments cellulaires, dans la levure de bière, les spermatozoïdes, les divers protoplasmas animaux et végétaux. Il ne serait donc pas spécial aux globules blancs. Gautier pense qu'il peut aussi provenir des globules rouges et Hayem des hématoblastes. On admet généralement que le fibrin-ferment du sang provient des globules blancs, puisqu'il existe dans la lymphe qui est coagulable. Schmidt fit donc faire un grand pas à la question; malheureusement il crut que cette fermentation opérait une synthèse et que la fibrine était due à la combinaison du fibrinogène et de ce qu'il appelle la substance fibrino-plastique. On sait aujourd'hui que la substance fibrino-plastique de Schmidt est simplement la sérum-globuline qui préexiste et n'a aucun rôle dans la coagulation. La théorie de la synthèse n'a plus aucun partisan. Hammarsten, Fredericq ont montré qu'il fallait s'en tenir à la théorie du dédoublement de Denis.

Le ferment de Schmidt dédouble donc le fibrinogène d'Hammarsten. En quoi? En fibrine et en une autre substance albuminoïde soluble (Hammarsten, Fredericq, Arthus). Ce qui le prouve, c'est qu'on ne retrouve jamais autant de fibrine que de fibrinogène employé; le coagulum fibrineux est toujours moins considérable que le fibrinogène coagulé à + 56 degrés. Pour Hammarsten (1882), cette substance albuminoïde soluble qui provient du dédoublement du fibrinogène est une globuline. On revient donc à la théorie de Denis que : la coagulation résulte de la production, aux dépens d'un des éléments du plasma, de deux substances, l'une insoluble, la fibrine, l'autre soluble. Seulement, nous connaissons mieux que Denis cette globuline soluble, nous savons qu'elle n'est pas la séro-globuline qui préexiste dans le plasma.

Il faut parcourir encore une étape pour se faire une idée exacte de la coagulation. Il ne suffit pas de mettre en présence le fibrinogène et le ferment de Schmidt pour obtenir la fibrine. La présence de sels de chaux est absolument indispensable, ainsi que l'ont bien montré Arthus et Pagès. La fibrine est un composé calcique; ses cendres renferment toujours de la chaux (Brücke). On empêche la coagulation du sang en précipitant les sels de chaux que renferme le plasma, on la produit en restituant des sels de chaux solubles. En un mot, dans la production de la fibrine, il y

[J. COURMONT.]

a fixation d'eau et de sels calciques. La présence de sels de chaux est absolument indispensable. Quant à la question de savoir s'ils sont fixés comme le veulent Arthus et Pagès, ou s'ils agissent simplement par action de présence (Duclaux), elle nous importe peu en l'espèce.

Voici donc, en résumé, comment nous devons entendre la coagulation du sang sorti des vaisseaux :

Le plasma sanguin renferme trois groupes de substances albuminoïdes :

Une albumine : sérum-albumine ;

Deux globulines : la sérum-globuline et le fibrinogène ou groupe d'albumines fibrinogéniques.

Il renferme aussi des sels, parmi lesquels des sels de chaux.

Les globules blancs contiennent un ferment spécial (ferment de Schmidt) qu'ils mettent en liberté au moment de leur mort. Lorsque le sang est extrait des vaisseaux, le fibrinogène se trouvant dans le plasma en présence du ferment de Schmidt, déversé par les globules blancs en voie de destruction, se dédouble en deux substances : en une globuline soluble et en fibrine qui fixe de l'eau et des sels de chaux pour former le reticulum qui enserre les globules et constitue le caillot. Le fibrinogène, le fibrin-ferment et les sels de chaux sont les trois éléments indispensables à la formation du reticulum fibrineux [1].

Ranvier a suivi la formation de ce reticulum au microscope. On voit se former, entre les piles de globules, des granulations qui sont les points nodaux du reticulum.

Quelques questions sont encore à soulever avant d'appliquer ces notions à l'étude des phénomènes inflammatoires.

On n'est pas fixé sur le rôle de l'air dans la coagulation du sang. Hewson, Glénard ont montré que du sang mort mais maintenu entre deux ligatures dans la jugulaire du cheval ne se coagule pas. Il est bien certain néanmoins que le sang se coagule souvent à l'abri de l'air (coagulation intravasculaire).

Certaines conditions physiques favorisent la coagulation, par exemple la rugosité des parois, l'introduction d'un corps étranger. Tout le monde connaît la célèbre expérience de Freund (1886) qui empêche la coagulation du sang en le recueillant sous l'huile dans des récipients dont les parois sont vaselinées.

Enfin, nous devons nous demander quelle est l'origine du fibrinogène. Un certain nombre d'expériences tendent à montrer qu'il provient, comme le ferment de Schmidt, des globules blancs. On cite l'expérience de Heynsius. Il reçoit 50 centimètres cubes de sang de cheval dans une éprouvette contenant 500 centimètres cubes d'une solution à 2/100e de sel marin maintenue dans la glace. Les globules se déposent. Le plasma décanté, il ajoute une nouvelle quantité de solution salée et décante

[1] J'ai laissé de côté comme inutile à connaître, au point de vue de la pathogénie de l'inflammation, toute la question des matières anti-coagulantes.

plusieurs fois de suite. Les globules ainsi lavés sont donc privés de plasma. Il ajoute alors 50 centimètres cubes de *sérum* de sang de bœuf, et place l'éprouvette à + 40 degrés; tout se coagule en quelques minutes et le poids du caillot est à peu près le même que donnerait la même quantité de sang initial. La substance fibrinogène, ne pouvant être dans le plasma absent, sort donc bien du globule. Heynsius a d'ailleurs montré qu'il y a moins de fibrinogène dans le plasma enlevé que dans le sang correspondant. Le fibrinogène provient donc des globules. Pour Gautier « les matières qui forment la fibrine exsudent à l'état liquide et par exosmose des globules rouges ou blancs sous l'influence des phénomènes qui précèdent l'altération et la mort de ces éléments figurés ». Pour Hayem, les hématoblastes joueraient un rôle capital au moment de leur destruction dans la production du fibrinogène. On est à peu près d'accord aujourd'hui pour admettre que le fibrinogène du sang provient uniquement des globules blancs, car la lymphe et le sang des Invertébrés, privés de globules rouges, sont aussi coagulables que le sang rouge.

Les notions précédentes sont acquises à la coagulation du *sang extrait des vaisseaux* et s'appuient sur des expériences probantes; les grandes lignes de la coagulation sont actuellement connues. Pour les appliquer à l'étude des exsudats inflammatoires il nous faut entrer dans un domaine plus hypothétique, car les expériences directement faites sur eu manquent sur presque tous les points.

Nous avons vu que nous admettions l'origine réellement exsudatrice de l'eau, des sels, de la sérine et de la séro-globuline à travers les vaisseaux dilatés et même perforés de la région enflammée; nous avons tenté d'expliquer pourquoi la sérum-albumine et la sérum-globuline sont toujours en moindre quantité dans l'exsudat inflammatoire que dans le plasma sanguin. Devons-nous admettre que le fibrinogène des exsudats est aussi celui du sang, ayant traversé les parois vasculaires? Comme les autres matières albuminoïdes, il est en plus faible quantité dans les exsudats et nous ne pouvons que lui adapter les idées que nous avons développées sur l'origine de la sérine et de la séro-globuline et les causes qui influent sur leur quantité dans l'exsudat inflammatoire. Le fibrinogène passe très difficilement ou même ne passe pas, si les parois vasculaires ne sont pas modifiées par la diapédèse; il est alors utilisé en partie à la nutrition des cellules. Ce qui restera servira à faire de la fibrine. On peut soutenir également qu'une partie du fibrinogène est produite dans les exsudats par les globules blancs diapédésés. Les exsudats inflammatoires, même riches en fibrinogène et sels de chaux, resteraient indéfiniment séreux, non coagulables, si, en même temps que la transsudation des substances précédentes, ne s'opérait la diapédèse de quelques globules rouges et de beaucoup de globules blancs (nous l'étudierons au chapitre suivant). Ces éléments cellulaires (les globules blancs), mis en présence de causes nombreuses de destruction, périssent en grande partie, mettent en liberté du

fibrin-ferment, et apportent ainsi à l'exsudat le troisième élément de la coagulation. L'exsudat devient alors séro-fibrineux ou même simplement fibrineux, les fausses membranes se forment. Celles-ci contiennent d'ailleurs toujours dans leurs mailles des cadavres de globules blancs et rouges, témoins du rôle joué antérieurement par eux dans la coagulation.

Certains épanchements se coagulent aussitôt ponctionnés, d'autres beaucoup plus tardivement; cela s'explique très bien.

On sait que le contact de l'air (bien qu'il ne soit pas indifférent à la coagulation comme on l'a cru longtemps) facilite beaucoup la coagulation du sang; il en serait de même des exsudats qui se coaguleraient plus facilement à leur sortie du corps malade, plus ou moins tardivement suivant les proportions qu'ils contiennent des matières productrices de la fibrine, et spécialement du fibrin-ferment, lequel serait mis en liberté à mesure que les globules blancs encore vivants succomberaient au contact de l'air.

On comprend de même la formation des fausses membranes à la surface des muqueuses, on comprend moins celle des fausses membranes qui s'édifient dans les cavités des séreuses. Pourquoi la coagulation s'opère-t-elle dans une cavité séreuse, alors que le sang contenu dans un tronçon de jugulaire ligaturé aux deux bouts reste fluide? On ne peut donner de raisons absolument satisfaisantes. Il a été démontré expérimentalement que les surfaces rugueuses favorisent la coagulation et que les surfaces vaselinées l'empêchent (voyez plus haut l'expérience de Freund); or, les feuillets séreux desquament de leur endothélium dès le début de l'inflammation et se dépolissent; peut-être faut-il chercher dans cette lésion la cause déterminante de la coagulation de la fibrine. Ce qui tendrait à le faire croire, c'est l'adhérence des fausses membranes à la séreuse, leur prolongation dans les tissus séreux, la production incessante de nouvelles couches fibrineuses sur les anciennes, etc.

On pourrait émettre une autre hypothèse qui cadrerait avec des faits récemment découverts.

Nous avons parlé plus haut du mécanisme de la coagulation du sang extrait des vaisseaux. On commence à étudier le mécanisme des *coagulations intravasculaires*.

Wooldridge, le premier, a fait, en 1891, des coagulations intravasculaires, en injectant des nucléo-albumines provenant de thymus de veau dans le sang du lapin. La mort survient en une minute avec des thromboses dans tout le système vasculaire. Il faut penser que la nucléo-albumine trouve dans le sang des sels de chaux favorables à sa transformation en fibrin-ferment, lequel provoque les coagulations intravasculaires. Mais nous savons (A. Schmidt, Himmelstjerna) qu'on peut injecter des quantités très grandes de fibrin-ferment sans déterminer de coagulations intravasculaires. Il est probable que c'est une question de quantité: les nucléo-albumines de Wooldridge produisant beaucoup de fibrin-ferment.

On peut également produire des coagulations intravasculaires avec certains venins de serpent, injectés rapidement et abondamment dans le

sang. Il en est de même des substances colloïdes de synthèse fabriquées par Grimaux.

Quoi qu'il en soit, l'expérimentation, d'accord avec l'observation clinique, nous montre que la coagulation intravasculaire, à l'abri de l'air, est possible. Bien plus, elle nous montre qu'il suffit pour cela de l'introduction dans le sang de certaines substances.

Pourquoi de semblables substances n'existeraient-elles pas dans certains exsudats inflammatoires.

L'épanchement inflammatoire peut se coaguler en totalité (pleurésie sèche etc.); le plus souvent il est mixte; le liquide séreux résidual contient cependant encore du fibrinogène et des sels de chaux, mais paraît manquer de fibrin-ferment. Nous avons vu que Buchanan a fait coaguler des liquides pleurétiques, ascétiques, d'hydrocèles qui restaient séreux, en leur ajoutant des fragments de caillot sanguin.

Il semble donc que, rationnellement, on puisse, à l'aide des seuls éléments du sang, et à la lumière des expériences faites sur la coagulation de ce dernier, expliquer la composition des exsudats inflammatoires, la variété de leur aspect, l'absence ou la production des fausses membranes, la coagulabilité rapide à l'air, etc.

Le problème est cependant plus compliqué. Letulle fait remarquer l'énorme quantité de fibrine qui tapisse quelquefois les grandes séreuses et, surtout, qui obstrue les alvéoles pulmonaires dans la pneumonie; il estime que la réserve totale du sang en fibrinogène ne peut suffire à une pareille production de fibrine. La *leucocytose* incontestable qui accompagne les processus inflammatoires (voir plus loin p. 479) serait elle-même insuffisante pour expliquer cette augmentation du fibrinogène. D'ailleurs, les auteurs qui admettent le rôle des globules rouges et des hématoblastes dans la production du fibrinogène estiment que la leucocytose est compensée à ce point de vue par la diminution et l'altération de ces globules.

Aussi, Letulle fait-il intervenir d'autres éléments que le fibrinogène du sang et les globules blancs ou rouges dans la production de la fibrine des exsudats inflammatoires. Virchow, Lussana avaient déjà émis cette hypothèse. Letulle pense que les « cadavres des cellules conjonctives frappées de mort soudaine peuvent se fibrinifier »; les preuves anatomo-pathologiques seront développées par lui. Avec ses idées anatomo-pathologiques sur ce qu'il appelle le tissu conjonctivo-vasculaire, Letulle en déduit cet axiome : « La fibrine résulte toujours de la mort d'éléments connectifs ». On comprend aussi, avec cette manière de voir, comment la richesse des exsudats en fibrine serait proportionnelle à l'intensité du processus inflammatoire, puisqu'elle le serait au nombre des cadavres cellulaires. Je ne veux pas discuter cette pathogénie dont les preuves sont tout anatomiques.

Nous avons vu plus haut que les exsudats inflammatoires pouvaient être purulents, chyliformes, hémorragiques. Une étude spéciale sera faite de la suppuration (voy. plus loin, p. 489).

[J. COURMONT.]

Les *épanchements chyliformes* sont une variété assez rare de liquides pleurétiques ou ascitiques. On ne sait rien sur ceux de la plèvre. L'ascite chyleuse a été plus étudiée. Dans 2 cas (Whitla, Straus), l'irruption du chyle dans le péritoine par rupture des chylifères a été absolument démontrée; la véritable ascite chyleuse existe donc. Malheureusement beaucoup d'analyses de liquides chyliformes d'ascite ne rappellent que de loin la composition du chyle normal.

Voici trois analyses d'un liquide d'ascite chyleuse dues à Straus :

	1re ponction.		2e ponction.		3e ponction.	
Densité.. . . .	1013		1011		1012	
Eau.	957,46	p. 1000	967,69	p. 1000	956,20	p. 1000
Résidu fixe. . .	42,54	—	32,31	—	43,80	—
Albumines . . .	24,60	—	17,00	—	20,52	—
Graisses.. . . .	4,37	—	3,86	—	9,48	—
Fibrine.. . . .	0,00	—	0.00	—	0,00	—
Sels.	1,51	—	1,24	—	1,59	—

Letulle a analysé le liquide chyleux d'un kyste du mésentère.

		Grammes.	
Matières albuminoïdes.		82,04	p. 1000
Matières minérales.	Cendres.	8,25	p. 1000
	Chlore.	4,12	p. 1000
	Acide phosphorique. .	0,43	p. 1000
Glycose.		1,465	p. 1000
Cholestérine.		0,98	p. 1000
Matières grasses..		22,91	p. 1000

Restent *les épanchements hémorragiques*. Tout épanchement inflammatoire contient un certain nombre de globules rouges sortis des vaisseaux à la faveur de la diapédèse; mais pour être hémorragique un épanchement doit contenir plus de 5000 hématies par millimètre cube. Il y a, dans ce cas, une rupture vasculaire; le déterminisme du phénomène ne peut donner lieu à aucune contestation.

Nous avons déjà fait soupçonner que l'exsudat inflammatoire est plus complexe que ne le fait prévoir l'analyse précédente. Outre les éléments du plasma sanguin, outre les globules blancs et rouges, l'exsudat contient presque toujours la cause phlogogène initiale, le microbe; il contient toujours les substances solubles phlogogènes d'origine microbienne ou autre, et les substances variées issues des éléments anatomiques de la région enflammée.

Les microbes se rencontrent dans l'exsudat interstitiel ou dans les épanchements séreux. Il faut bien savoir que ces derniers en sont fréquemment complètement privés; il n'est pas rare que l'ensemencement ou l'inoculation d'un épanchement inflammatoire infectieux ne donne aucune espèce d'indication. Pour comprendre ces faits, surprenants en apparence, il faut se rappeler que les microbes engendrent l'inflammation

par les substances solubles qu'ils sécrètent, et que ces dernières peuvent donc produire l'inflammation assez loin du foyer microbien; enfin, le microbe peut rester cantonné dans le tissu de la séreuse, ou même dans la fausse membrane et ne pas se répandre dans l'épanchement.

Les substances solubles d'origine microbienne (sécrétées par les microbes vivants ou mises en liberté par leurs cadavres), celles provenant des tissus enflammés sont encore mal connues chimiquement; physiologiquement, elles donnent à l'exsudat inflammatoire des propriétés *toxiques* ou *antitoxiques*, *pyrétogènes*, *vaccinantes*, *prédisposantes*, *bactéricides*, *chimiotactiques*, *agglutinantes* spéciales que nous signalons simplement ici. Rappelons cependant que les épanchements pleurétiques de tuberculeux ont été étudiés à ce point de vue (Debove, Birch-Hirschfeld, etc.), et qu'ils paraissent contenir une substance qui, injectée aux tuberculeux, se comporte comme la tuberculine de Koch. La recherche des propriétés physiologiques des épanchements inflammatoires serait des plus intéressantes; elle est à peine ébauchée. Nous réservons pour le chapitre suivant l'étude des substances chimiotactiques qui jouent un rôle tout spécial dans l'inflammation.

Si nous cherchons à *résumer*, en quelques mots, cette longue analyse des origines de l'exsudat inflammatoire, nous pouvons émettre un certain nombre de propositions incontestables, mais nous sommes obligés d'y ajouter quelques hypothèses, simplement probables à l'heure actuelle, que l'avenir confirmera ou infirmera.

L'exsudat inflammatoire se compose en majeure partie de plasma sanguin, transsudé à travers les vaisseaux dilatés et perforés de la région, lequel vient s'unir aux liquides interstitiels.

L'exsudat n'a jamais la même composition que le plasma, il est toujours moins riche en matières albuminoïdes.

La fibrine de l'exsudat est formée aux dépens du fibrinogène et des sels de chaux provenant du plasma, grâce au fibrin-ferment apporté par les globules blancs diapédésés. La fausse membrane est donc une dépendance de la diapédèse; on comprend dès lors que l'exsudat sera d'autant plus riche en fibrine que le processus inflammatoire sera plus actif.

L'exsudat contient en outre toutes les substances solubles microbiennes ou organiques déversées dans la région enflammée; il jouit donc de toutes leurs propriétés (toxiques ou antitoxiques, pyrétogènes, vaccinantes ou prédisposantes, bactéricides, chimiotactiques, agglutinantes, etc.).

Il contient toujours des globules blancs et quelques globules rouges : il contient toujours la substance soluble (microbienne ou non) phlogogène; il contient habituellement, mais non toujours, les microbes qui ont causé l'inflammation.

L'exsudat peut être envahi par du sang ou du chyle, grâce à la rupture des vaisseaux.

L'exsudat purulent sera étudié à part.

[*J. COURMONT.*]

Voici maintenant les *hypothèses*.

Le fibrinogène de l'exsudat inflammatoire provient *peut-être* aussi bien des globules blancs et rouges diapédésés que du plasma sanguin. *Peut-être* même toute cellule conjonctive, tout au moins en mourant, est-elle capable d'en produire. Telle serait l'origine d'une grande partie de la fibrine si abondante dans certaines inflammations telles que la pneumonie, quelques pleurésies, etc.

Peut-être les matières albuminoïdes filtrent-elles très difficilement à travers les parois vasculaires; *peut-être* passent-elles en totalité avec le plasma, au niveau des régions franchement enflammées, grâce aux perforations de la diapédèse, et sont-elles en partie utilisées par les cellules en suractivité. Il est plus probable que ces deux interprétations sont également vraies, ce qui expliquerait à la fois la faible proportion des matières albuminoïdes de l'exsudat inflammatoire comparées à celles du plasma sanguin, et leur abondance cependant plus grande à mesure que l'inflammation est plus aiguë, la diapédèse plus active.

Il ne suffit pas de connaître la composition des exsudats et leur origine, il faut se demander quelle sera leur *destinée*.

L'exsudat liquide sera évacué ou se résorbera si l'affection doit guérir, le mécanisme est facilement compréhensible. Quant à la fibrine coagulée à la surface d'une séreuse, elle se désagrégera (fonte granuleuse ou granulo-graisseuse) ou se transformera (dégénérescence hyaline, caséification, calcification). Cette désagrégation sera favorisée par la poussée de tissu de granulation qui envahit l'exsudat fibrineux pour aboutir aux néomembranes inflammatoires, aux adhérences dont nous n'avons pas à nous occuper ici.

III. — ROLE DES CELLULES MIGRATRICES

Les leucocytes (cellules migratrices) ont un rôle capital dans la physiologie pathologique de l'inflammation. Nous devons rechercher comment elles sortent en si grande abondance des vaisseaux pour envahir la région enflammée (*diapédèse*), comment ensuite elles se dirigent dans les tissus vers la cause phlogogène (*chimiotaxisme*); enfin, nous devons étudier leurs principaux actes dans le foyer inflammatoire et spécialement la *phagocytose* et la *sécrétion des substances bactéricides, atténuantes* ou *antitoxiques*. Nous nous demanderons enfin ce qu'il faut entendre par *leucocytose inflammatoire*.

§ I. — DIAPÉDÈSE

On appelle *diapédèse* l'issue des éléments figurés du sang hors des

vaisseaux intacts. On réserve plus spécialement ce nom à l'exode des globules blancs.

La diapédèse ne fait défaut dans aucun processus inflammatoire. Elle a donc une importance capitale dans la genèse de l'inflammation. Sa découverte date de 1867. A cette époque, Virchow avait imposé sa théorie cellulaire et rejeté au second plan les phénomènes vasculaires : il ne soupçonnait pas le rôle considérable des cellules mobiles. A Cohnheim revient l'honneur d'avoir démontré l'existence de la diapédèse et d'avoir mis en relief le rôle considérable qu'elle joue dans la production de l'inflammation. C'était une véritable révolution, trop absolue, comme nous le verrons, puisqu'elle aboutit à faire momentanément méconnaître le rôle des cellules fixes dans l'inflammation.

Sans rien enlever à la gloire de Cohnheim, on peut dire qu'il eut des précurseurs. Kaltenbrunner, Addison, Zimmermam, frappés de la ressemblance entre les globules du pus et les globules blancs, avaient admis l'identité de ces deux éléments. Zimmermann pensait même que la paroi vasculaire se disjoignait pour permettre l'issue des éléments figurés du sang.

Döllinger, en 1819, J. Müller, en 1824, Koch et Hassall entrevoient la diapédèse. En 1824, Dujardin, observant la circulation de la queue du têtard, vit positivement la diapédèse et termina ainsi son mémoire : « Ce sont des cellules vagabondes qui finissent par se fixer et par se joindre au tissu des organes ». Comme le fait remarquer Hermann, ce curieux passage contient toute la théorie actuelle de la néoplasie inflammatoire. En 1846, Waller décrivait aussi l'émigration cellulaire. Mais toutes ces recherches avaient passé inaperçues et n'avaient abouti à aucune conclusion.

Cohnheim [1], le premier, comprit la portée et la généralité du phénomène. Voici la relation de son expérience fondamentale, qui a été maintes fois répétée depuis lui et est restée classique.

Expérience de Cohnheim. — On étale, avec les précautions nécessaires, sur un porte-objet de microscope, le mésentère d'une grenouille curarisée. Sous l'influence du contact de l'air, on voit bientôt se dérouler les phénomènes suivants :

Au bout de quinze à vingt minutes, les artères afférentes de l'anse intestinale étalée se dilatent considérablement, puis les veines en font de même, quoique à un degré moindre, enfin les capillaires plus modérément encore. En un mot, il y a une vaso-dilatation de toute la région qui atteint son maximum au bout d'une à deux heures; elle commence et est surtout marquée aux artères, dont le calibre peut être plus que doublé. L'accroissement du volume des capillaires dépasse rarement un quart environ. En même temps que la vaso-dilatation, on note une accélération

(1) Cohnheim, *Virchow's Archiv*, 1866.

[J. COURMONT.]

marquée du courant sanguin, frappante surtout dans les artères. Telle est la première phase de l'expérience de Cohnheim : *vaso-dilatation, accélération du courant sanguin*; elle ne dépasse guère deux heures. La seconde phase peut se résumer ainsi : *ralentissement du courant sanguin, margination des leucocytes*. Le courant sanguin se ralentit peu à peu, en même temps que la *pression intravasculaire diminue*. Les globules sanguins s'accumulent dans les vaisseaux et prennent dans les capillaires l'arrangement bien connu en piles de pièces de monnaie; la circulation ne se fait plus d'une façon uniforme, mais souvent par saccades isochrones aux pulsations artérielles, et le sang, revenant en arrière après chaque pulsation, est animé d'un curieux mouvement de va-et-vient. La circulation se ralentissant de plus en plus, on peut suivre chaque globule sanguin, même à l'intérieur des artères. Enfin, l'arrêt est complet. « Les capillaires les plus fins sont distendus par des globules intimement tassés les uns contre les autres, au point qu'ils semblent confondus en une masse homogène et qu'on croirait n'avoir plus sous les yeux qu'un cylindre cruorique formé d'une seule pièce. La stase capillaire entraîne nécessairement dans les veinules efférentes une diminution de la pression qui peut tomber à 0. Dans ces points, la circulation n'est plus entretenue que par les veinules collatérales; souvent la direction du courant y est renversée, et, dans tous les cas, il y a un ralentissement très prononcé (Hermann). »

Au bout de quelques minutes, ou beaucoup plus, se trouvent ainsi réalisées les conditions les plus favorables pour la *margination des leucocytes*, phénomène déjà signalé par Waller, Spallanzani, Poiseule, Dutrochet, mais dont l'interprétation et l'importance ne sont bien comprises que depuis Cohnheim. La margination des leucocytes ne se produit qu'*au niveau des veinules*, qu'elle suffit à faire distinguer au microscope. Dans les capillaires, on voit un mélange d'hématies et de globules blancs; dans l'artériole, il se produit une ébauche de margination pendant la diastole ventriculaire, mais chaque systole rejette les globules blancs au milieu des globules rouges. Si on observe les veines, on voit un triage remarquable s'opérer entre les leucocytes et les hématies. Normalement, un certain nombre de leucocytes sont bien rejetés à la périphérie de la colonne sanguine, grâce à leur forme sphérique et à leur faible poids spécifique, ils adhèrent alors plus ou moins à la paroi endothéliale et n'avancent que lentement; mais on n'observe jamais rien de comparable à la margination de l'expérience de Cohnheim. Le ralentissement du courant sanguin, produit par l'inflammation, favorise l'agglomération des leucocytes à la périphérie de la colonne et leur adhésion aux parois veineuses. Les leucocytes forment donc une couche dans un repos relatif, progressant lentement et par saccades. Le contraste, entre la colonne centrale des globules rouges courant avec une allure continue et la bande marginale des leucocytes à peu près immobiles, est des plus remarquables : on dirait que la face interne des veines est tapissée d'un pavage ininter-

rompu de globules blancs (Cohnheim). Ce triage constitue la *margination des leucocytes* (fig. 16).

La troisième phase des phénomènes qu'on peut observer sur le mésentère de la grenouille curarisée est formée par la *diapédèse* des globules sanguins, spécialement des globules blancs, et l'*exsudation* d'une partie du plasma sanguin. Dès que les globules blancs sont suffisamment immobiles et adhérents à la paroi interne des veines, ils commencent à traverser les tuniques vasculaires pour sortir du système circulatoire. Pour ce faire, le leucocyte pousse un prolongement protoplasmique (pseudopode) à tra-



Fig. 16. — Expérience de Cohnheim (demi-schématique).

A. Une veinule du mésentère de la grenouille de suite après la curarisation et l'étalement du mésentère sur la platine du microscope. Courant sanguin rapide. — 1. Globules blancs sortis des vaisseaux. — 2. Un globule rouge sorti des vaisseaux.

B. La même veinule quatre heures plus tard. Les globules rouges sont immobiles formant un boyau cruorique (2) dont les globules sont peu distincts. Dilatation du vaisseau. — 1. Couche des leucocytes marginés. — 3. Leucocytes diapédésés. — 4. Globules rouges diapédésés. — 5. Leucocyte traversant les parois vasculaires.

vers la paroi veineuse ; ce pseudopode vient faire saillie à la face externe sous forme d'un petit cône qui se renfle bientôt en massue. Le leucocyte a alors la forme d'un bissac. Le renflement extérieur s'accroît rapidement à mesure que la partie restée dans le vaisseau diminue, la substance interne se vide d'un pseudopode dans l'autre comme le sable d'un sablier, et bientôt le leucocyte tout entier a passé, en s'étirant à travers la petite ouverture pratiquée dans la paroi veineuse (fig. 6, B). Il s'éloigne de celle-ci, grâce à ses mouvements amiboïdes, et le mince pédicule qui le retenait encore au vaisseau s'en détache pour se fondre dans le protoplasma du leucocyte, ainsi reconstitué et devenu indépendant dans les tissus périvasculaires.

[J. COURMONT.]

Il a pu mettre jusqu'à deux heures pour sortir du vaisseau. Tel est le mécanisme de la diapédèse; dès que le leucocyte se trouve dans une zone suffisamment immobile, il adhère aux parois vasculaires et les traverse grâce à ses continuels mouvements amiboïdes qui lui permettent de mouler son protoplasma à travers la plus fine ouverture. Ces mouvements sont continuels, et, même lorsque le leucocyte a la forme en bissac, les deux renflements présentent des changements continuels de forme.

La diapédèse des globules blancs s'opère également à travers les capillaires proprement dits. A ce niveau, les globules blancs étant mélangés aux globules rouges grâce à l'absence de margination, ces derniers suivent les leucocytes et la diapédèse comprend l'exode de tous les éléments figurés du sang. Les hématies sortent toujours en assez faible quantité; ils franchissent la paroi endothéliale et tombent dans le tissu péricapillaire où ils restent immobiles, flottant au gré des exsudats liquides.

Il ne se fait aucun travail d'émigration cellulaire au niveau des artérioles.

La vaso-dilatation ayant rendu plus perméables les parois vasculaires, une transsudation du plasma (ou d'une partie du plasma, — voir le chapitre *Exsudation*, p. 457) s'opère continuellement, malgré la diminution de la pression intravasculaire. Aussi voit-on le mésentère s'opacifier, s'infiltrer de liquides de composition analogue à celle du plasma sanguin, dans lesquels flottent quelques hématies et nagent de nombreux leucocytes.

Lorsque la diapédèse dure depuis six à huit heures, les leucocytes forment autour des veinules et des capillaires un véritable manchon, une véritable palissade souvent très épaisse; la paroi des veines est ainsi comprise entre deux haies de leucocytes.

Enfin, les exsudats liquides et les leucocytes extravasés deviennent tellement abondants, qu'après avoir infiltré le mésentère, ils gagnent sa surface pour y former une pseudo-membrane inflammatoire, composée de fibrine emprisonnant les leucocytes. Il devient impossible de continuer l'examen.

Telle est la célèbre expérience de Cohnheim qui fait dérouler, sous les yeux de l'observateur, les principaux éléments de l'inflammation : la vaso-dilatation, l'exsudation et la diapédèse. On comprend facilement l'influence qu'elle exerça sur les esprits, et la place prépondérante que prit le leucocyte dans les processus inflammatoires. L'expérimentateur peut d'ailleurs reproduire les mêmes phénomènes en opérant sur la langue de la grenouille, l'oreille brûlée ou cautérisée du lapin, etc.

Malgré l'importance considérable que nous attachons à l'expérience de Cohnheim, nous devons cependant faire des réserves sur son interprétation. Elle reproduit certainement d'une façon très saisissante les phénomènes de l'inflammation, mais ceux-ci sont-ils dus uniquement, comme on le croit généralement, à l'inflammation produite par le contact de l'air? Il ne faut pas oublier que la grenouille est curarisée, que le curare

ralentit la circulation et que le ralentissement de la circulation s'accompagne de diapédèse. La diapédèse dans l'expérience de Cohnheim est donc due en grande partie à la curarisation. Cela est facile à prouver. On prend un têtard de grenouille ; on le curarise en le faisant nager dans une solution de curare à 1/100e après lui avoir piqué le mufle. On l'observe sous le microscope, immergé dans une goutte d'eau pour empêcher la dessiccation et toute cause excitante ou inflammatoire. On voit bientôt la circulation se ralentir sous l'influence du curare, dans son expansion caudale transparente. Au bout d'un certain temps la diapédèse s'effectue. Seul, dans ce cas, le curare a agi en paralysant les vaso-moteurs et en ralentissant la circulation.

On ne s'étonnera pas de voir Cohnheim imposer, en 1867, la définition suivante de l'inflammation :

« L'inflammation est la somme des différents processus débutant par la dilatation vasculaire, passant par la margination des leucocytes, pour aboutir à la transsudation de substances solides (diapédèse) et liquides (exsudats) appartenant au sang. » Nous verrons que, cependant, cette définition est incomplète, Cohnheim n'ayant tenu aucun compte des modifications subies dans les régions enflammées par les cellules fixes des tissus.

Pathogénie de la diapédèse. — Comment a-t-on expliqué la diapédèse? Il faut d'abord faire remarquer que la diapédèse des globules blancs et même rouges est un phénomène normal, physiologique qui accompagne tout ralentissement de la circulation, simplement exagéré dans l'inflammation, grâce à la vaso-dilatation et peut-être aussi à la pénétration dans le système circulatoire de substances à chimiotaxie positive. On peut donc dire que les causes invoquées pour expliquer la vaso-dilatation (voir ch. III, 1) sont les mêmes pour l'exsudation et la diapédèse qui en sont la conséquence. On se reportera aussi au chapitre ultérieur sur la *Chimiotaxie*. Cependant le problème n'est ainsi que reculé.

Il s'agit, en réalité, de savoir si les parois vasculaires subissent des altérations capables d'expliquer cette extravasation exagérée. Nulle question n'a été plus discutée.

Les observateurs se sont divisés en deux camps : les uns admettant que la diapédèse est un phénomène passif, tenant à des altérations des parois vasculaires; d'autres tenant pour un processus actif.

Hering, le premier, en 1868, dénia tout rôle actif aux leucocytes et fit de la diapédèse une filtration purement mécanique. Cette théorie fut soutenue la même année par Schklarewsky, et Cohnheim, primitivement partisan de la perforation des parois par les leucocytes, se rallia à l'opinion de Hering et soutint que la cause de l'hyperdiapédèse réside dans une altération des parois vasculaires. Cohnheim avait surtout été frappé par le passage des globules rouges, éléments certainement passifs, et par ce fait que la pression plus faible que normalement dans le système

vasculaire, suffirait à faire transsuder le plasma. Il fallait bien admettre une altération des parois vasculaires. Une expérience de Winivarther démontre bien d'ailleurs l'excessive perméabilité des vaisseaux d'une région enflammée : un liquide colloïde injecté dans ces conditions, traverse les vaisseaux, même sous une faible pression.

La nature de l'altération des parois vasculaires devait donner lieu à des opinions aussi contradictoires. Les uns, avec Arnold (1876), croient voir de véritables stomates se former entre les cellules endothéliales, dans le ciment unitif, ouvertures grossières permettant le passage des éléments liquides ou figurés et résultant de l'exagération d'ouvertures normales très fines (stigmates). Recklinghausen se range à cette opinion. Cohnheim leur objecte que de véritables ouvertures expliqueraient bien la diapédèse, mais ne peuvent se concilier avec la composition des exsudats inflammatoires qui n'est jamais celle du plasma sanguin; les parois vasculaires ont fait office de filtre et non de simple ouverture de passage. Nous savons aujourd'hui que cette objection n'a pas de valeur (voy. p. 458). D'autres invoquent le simple amincissement des parois par distension (Henle), la perte de leur élasticité (Küss), l'augmentation d'une porosité naturelle (Weber). Enfin, Cohnheim, qui ne peut admettre l'existence de véritables ouvertures dans les parois vasculaires, suppose que les parois ont subi, sous l'influence de la cause phlogogène, des modifications chimiques qui les ont assez profondément altérées pour que les leucocytes y trouvent facilement un passage. Cette opinion de Cohnheim revient, en somme, à admettre deux facteurs à la diapédèse : l'altération des parois, mais aussi l'activité des leucocytes, puisque ces derniers ne trouvent pas le passage tout préparé. On peut dire que Samuel, qui parlait d'une altération moléculaire des parois, Virchow, Marshall-Hall qui invoquaient des lésions de nutrition se passant dans leur intérieur et exagérant leur friabilité, etc., avaient en somme, la même manière de voir que Cohnheim.

Les auteurs précédents se sont évertués à trouver dans une altération simplement chimique, ou aussi grossière que la formation de stomates, la raison d'être tout entière ou tout au moins une partie de la raison d'être de la diapédèse, parce qu'ils ne séparaient pas la vaso-dilatation de la diapédèse qui lui succède; en cherchant la cause de cette dernière, ils pensaient expliquer du même coup le relâchement vasculaire; la raison d'être de l'inflammation se ramenait dès lors à une altération primitive des parois vasculaires qui expliquait tout. Aujourd'hui, nous connaissons les nerfs vaso-moteurs et nous savons comment se fait la dilatation vasculaire. Nous n'avons que faire de rechercher, dans une altération des éléments constitutifs des parois, les causes de la congestion inflammatoire: le problème se réduit donc pour nous à rechercher si les leucocytes, une fois accumulés le long de la paroi interne du capillaire et de la veine par l'effet du ralentissement du courant sanguin, ont besoin d'un autre facteur pour traverser le vaisseau, et même entraîner avec eux quelques

globules rouges au niveau des capillaires où un plus grand nombre de ces derniers sont mélangés aux leucocytes. Disons de suite que, à l'heure actuelle, on est d'accord pour admettre que la diapédèse est un phénomène actif, dû aux propriétés bien connues des leucocytes, et qu'il n'est besoin, pour l'expliquer, ni des stomates d'Arnold, ni de l'altération chimique de Cohnheim. Tout au plus pourrait-on ajouter que le vaisseau étant distendu par la dilatation considérable qu'il subit, le ciment unitif des cellules est moins dense et plus facile à perforer. Metchnikoff a insisté sur une certaine contractilité des cellules endothéliales qu'il estime spéciale à l'inflammation. C'est grâce à elle que les globules rouges et le plasma passeraient facilement. Il compare ce phénomène à la contraction des cellules ectodermiques des éponges qui permet le passage du liquide ambiant. Bouchard, s'appuyant sur une observation de Renaut, pense que les cellules endothéliales peuvent se contracter sous l'influence de la toxine phlogogène et distendre considérablement le ciment unitif. La modification de la paroi serait, en tout cas, un facteur tout à fait secondaire, dû à l'irritabilité des endothéliums vasculaires. Admettre que la diapédèse est un phénomène actif ne veut pas dire, naturellement, que les parois vasculaires ne sont jamais altérées anatomiquement dans une région enflammée; elles peuvent l'être au même titre que tous les tissus, mais cette altération n'est pas fatale et n'a pas sa place marquée dans l'évolution des phénomènes inflammatoires; elle existe dans certaines inflammations, elle n'est pas un des facteurs obligés de l'inflammation.

Nous conclurons donc que la diapédèse n'a pas sa raison d'être dans une altération des parois vasculaires; tout au plus peut-on admettre qu'une distension mécanique du ciment unitif de l'endothélium, une certaine contractilité des cellules endothéliales jouent un rôle favorisant.

Avant d'aborder l'histoire des théories qui ont fait jouer au leucocyte un rôle actif dans l'extravasation des éléments figurés du sang, il faut rappeler en quelques mots les idées de Thoma (1886), qui serviront de transition. Thoma a voulu élever une théorie purement physique de la diapédèse sans faire intervenir d'altération vasculaire. Pour lui, le leucocyte est absolument passif; mais, grâce à sa *viscosité*, il *adhère* aux parois dès que le courant sanguin, se ralentissant, le rejette à la périphérie. Les interstices étroits qui séparent les cellules endothéliales sont occupés par un ciment très mou. Le leucocyte, grâce aux lois de la capillarité et à sa viscosité, traverse ce ciment, « comme une goutte d'eau traverse un tube capillaire de forme conique », et va tomber dans le tissu conjonctif ambiant. Donc : ni altération vasculaire, ni activité propre au leucocyte; tout s'explique par le ralentissement du courant sanguin et la viscosité du leucocyte; la diapédèse est un phénomène absolument physique. Cette théorie n'appartient plus qu'à l'histoire. Thoma a été plus heureux, lorsque, pour expliquer la progression des leucocytes hors des vaisseaux, il a fait intervenir la composition chimique des liquides orga-

niques, pensant qu'ils se dirigeaient vers des régions où la dilution de ces substances inconnues était plus ou moins grande; c'était presque créer la chimiotaxie.

Arrivons aux partisans de la perforation active des parois vasculaires saines par les leucocytes; leur théorie s'est définitivement imposée. Elle était d'ailleurs la première en date. Recklinghausen avait montré déjà, en 1863, la locomotion amiboïde des cellules, exagérée encore à l'état pathologique. Cohnheim, dès ses premières recherches, pensait que le leucocyte, continuellement tétanisé par les chocs subis dans le courant sanguin normal, ne pouvait manifester sa contractilité que dans la zone plasmatique résultant du ralentissement du courant sanguin. Grâce aux mouvements amiboïdes de son protoplasma, aux pseudopodes qu'il poussait dans tous les sens, il perforait la paroi vasculaire. Ces idées primitives de Cohnheim sont encore vraies de tous points à l'heure actuelle.

On a cherché à parfaire la démonstration. Si l'on injecte, dans le sang ou dans la région enflammée, des substances capables de paralyser la contractilité protoplasmique des leucocytes, on entrave la diapédèse. Ainsi ont opéré : Scharrenbroich, avec le sulfate de quinine; Prudden, avec l'acide salicylique; Binz, avec l'iodoforme; Thoma, avec le chlorure de sodium. Ces expériences ont d'ailleurs été attaquées et contredites. Appert, Eberth dénient au sulfate de quinine la propriété de paralyser les leucocytes; Zahn, Pekelharing, Disselhorst admettent que les agents chimiques énumérés plus haut entravent la diapédèse en consolidant le ciment épithélial et non en paralysant les leucocytes. Mais nous savons aujourd'hui qu'on peut entraver la diapédèse en faisant agir des substances qui n'ont aucune action sur les parois vasculaires, mais qui paralysent (quinine, etc.) ou tétanisent (chaleur, électricité, strychnine, chlorure de sodium) les globules blancs.

L'argument le plus décisif, en faveur de l'activité propre des leucocytes et contre la théorie physique de la diapédèse, réside dans l'action de l'oxygène sur leurs mouvements. On sait, d'une façon positive, que les leucocytes ne se meuvent qu'en présence de l'oxygène : c'est ainsi qu'ils sont inertes dans les lymphatiques où l'oxygène fait à peu près défaut. Dans le sang, ils sont dans d'excellentes conditions pour développer leurs prolongements protoplasmiques, dès que le ralentissement du courant sanguin les met à l'abri des chocs continuels qui les tétanisent. Le leucocyte a donc bien son activité propre, peut se mouvoir, traverser les parois dans leurs points les plus faibles, etc.

Binz s'est appuyé sur cette propriété pour démontrer le rôle actif des leucocytes dans la production de la diapédèse inflammatoire. Si l'on comprime une veinule enflammée, la diapédèse s'arrête non seulement dans le bout central, mais aussi dans le bout périphérique où la pression n'est nullement diminuée, mais au contraire augmentée. La diapédèse s'est arrêtée parce que les leucocytes, privés de l'apport d'oxygène, restent fixés à la paroi sans avoir l'énergie de la perforer; ils sont para-

lysés, et cette paralysie supprime la diapédèse. Si celle-ci était un phénomène purement physique, les meilleures conditions seraient, au contraire, réunies pour la favoriser dans l'expérience de Binz. Ranvier a fait remarquer, à ce propos, qu'un des facteurs de l'hyperdiapédèse dans l'expérience de Cohnheim devait être la suroxygénation des leucocytes, par l'air ambiant voisin du mésentère. On sait, en outre, que les parties non exposées à l'air par elles-mêmes possèdent, pendant le processus inflammatoire, un sang veineux qui renferme plus d'oxygène qu'à l'état normal (Estor et Saint-Pierre, 1866). La suroxygénation du sang de la région enflammée devrait donc entrer en ligne de compte. Une dernière observation faite par Saviotti, Recklinghausen, et depuis par beaucoup d'auteurs, suffirait à entraîner la conviction. Les leucocytes du tissu conjonctif périvasculaire peuvent rentrer dans les vaisseaux. Ils ont eu dans ce cas à lutter au contraire contre toutes les causes physiques. Enfin, nous savons que si l'expérience de Cohnheim est faite sur la grenouille chloroformée, la margination des leucocytes n'est pas suivie de diapédèse.

La conclusion de tous ces faits est que le leucocyte traverse la paroi vasculaire, grâce à l'activité propre de son protoplasma, encore favorisée par la suroxygénation du sang veineux de la région enflammée, dès que cette activité peut s'exercer dans une zone où le courant sanguin est ralenti ou arrêté. La pression sanguine, la distension des parois vasculaires dilatées, même la contractilité des cellules endothéliales, peuvent jouer un rôle secondaire; elles ne sont pas la raison d'être de la diapédèse, laquelle est une conséquence directe de l'activité propre du leucocyte. Ce dernier creuse dans la paroi un stomate temporaire qui se referme derrière lui, ayant été plus ou moins hermétiquement obstrué pendant tout le passage.

Toute cette discussion doit d'ailleurs être guidée par ce fait que la diapédèse est un phénomène physiologique normal qui s'opère continuellement dans l'intimité des tissus; dans l'inflammation, la dilatation vasculaire, le ralentissement du courant sanguin, l'hyperoxygénation du sang veineux seuls l'exagèrent. Il existe même des faits d'hyperdiapédèse, intermédiaires entre la diapédèse normale et la diapédèse inflammatoire, témoin celle que Renaut, Odriozola ont vu se produire en amont d'un obstacle mécanique ralentissant le courant sanguin. On ne peut ici mettre en cause une altération primitive des parois.

Quant à la *diapédèse des globules rouges*, elle est purement mécanique et due à leur élasticité; elle est passive. Un globule rouge placé entre plusieurs globules blancs, comme cela a lieu dans les capillaires, pénètre dans le stomate temporaire creusé par un globule blanc, pressé qu'il est par d'autres leucocytes qui vont tenter leur exode.

Les leucocytes, pour sortir des vaisseaux, perforent donc les parois vasculaires, formant des stomates temporaires. Il faut se demander maintenant s'ils profitent des lignes de ciment ou s'ils perforent les corps cellulaires eux-mêmes. On admet qu'ils sortent plus souvent par les lignes

[J. COURMONT.]

du ciment qui unissent les cellules endothéliales; rien ne s'oppose cependant à penser qu'ils peuvent également perforer les cellules elles-mêmes. Engelmann, qui a repris cette question, conclut à la sortie des leucocytes par les lignes de ciment.

Tous les leucocytes du sang sortent-ils indistinctement hors des vaisseaux pendant l'hyperdiapédèse inflammatoire?

Cette question est importante. L'attention est actuellement très portée sur les différentes variétés de leucocytes et sur l'étude comparative de leur rôle et de leurs propriétés.

Les *leucocytes* sont des cellules toujours nucléées, nues, sans exoplasme. Ils ont été surtout étudiés par Schultze, Ehrlich et son école, Flemming, Maurel, Jolly, etc., au point de vue des caractères de leurs variétés. Il faut surtout bien connaître les découvertes d'Ehrlich sur l'affinité des protoplasmas vis-à-vis des différentes couleurs d'aniline. Ehrlich a divisé les couleurs d'aniline (qui sont des sels) en basiques, acides et neutres. Les couleurs basiques sont celles dont la base est colorante, tandis que l'acide ne l'est pas (fuchsine, violets, bleus, etc., presque toutes les couleurs d'aniline couramment employées). Dans les couleurs acides, au contraire, l'acide est colorant, la base ne l'est pas (éosine, picrates, etc.). Les couleurs neutres sont celles qui sont composées d'un acide et d'une base doués tous les deux du pouvoir colorant (picrate de rosaniline).

Cette distinction est très importante. Les matières albuminoïdes et tout particulièrement les nucléines sont acides et se combinent facilement avec la base des couleurs basiques. C'est pour cela que le bleu de méthylène, par exemple, colore si bien les cellules. Pour fixer les couleurs acides, il faut des particules qui ne soient pas elles-mêmes acides, sinon il s'agit d'une teinture et non d'une combinaison élective.

Ces principes admis, divisons les leucocytes. On trouve dans le sang de l'homme : 1° Des *lymphocytes* (fig. 17, 1), petites cellules arrondies, à

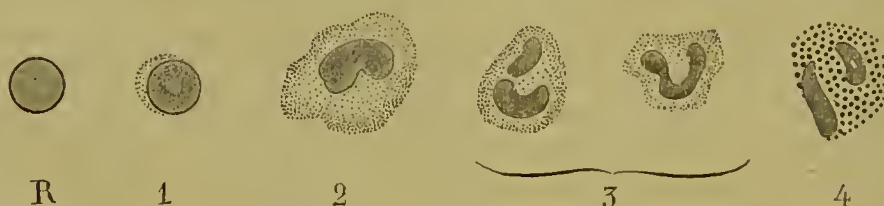


Fig. 17. — Principaux éléments figurés du sang de l'homme sain.

R, globule rouge. — 1, lymphocyte. — 2, grand leucocyte mononucléaire. — 3, leucocytes polynucléaires. — 4, leucocyte éosinophile. — Avec coloration par l'éosine et le bleu, le globule rouge et les granulations éosinophiles sont roses; le protoplasma est légèrement rosé; les noyaux sont bleus.

peine plus volumineuses qu'un globule rouge, presque complètement occupées par le noyau, n'offrant qu'une mince couche protoplasmique. Le noyau est arrondi, légèrement excentrique, se colore fortement par les couleurs basiques d'aniline, avec des masses chromatiques irrégulièrement réparties. Le protoplasma se colore faiblement par les couleurs acides.

2° Des *grands mononucléaires*, ayant 15 à 20 µ de diamètre, avec un noyau vésiculeux et un protoplasma en général homogène (fig. 17, 2). On trouve naturellement toutes les formes de transition entre le petit lymphocyte et le grand mononucléaire, suivant que le protoplasma est plus ou moins abondant. On a souvent créé une classe spéciale d'*intermédiaires*. En réalité, lymphocytes, intermédiaires, grands mononucléaires, sont des formes très voisines, différant seulement par le volume. Tous ces leucocytes sont d'autant plus immobiles, privés de mouvements amiboïdes que leur protoplasma est moins abondant.

3° Des *polynucléaires*, plus petits que les plus grands mononucléaires (7,5 à 10 µ). Ils paraissent avoir plusieurs noyaux parce que leur noyau est profondément lobé (fig. 17,3). Ce dernier prend fortement les couleurs basiques. Le protoplasma se teint légèrement en rose par l'éosine, il ne garde pas les couleurs basiques. Il contient des granulations presque toujours *neutrophiles*, rarement *basophiles*. Ces polynucléaires sont doués de mouvements amiboïdes très vifs.

4° Des *éosinophiles* (fig. 17, 4). Les éosinophiles sont de grosses cellules arrondies, à noyau en apparence multiple. Ce noyau diffère de celui des polynucléaires; il est formé de masses vésiculeuses, se colorant mal par les couleurs basiques. Des filaments nucléaires relient les différentes parties du noyau. Quant au protoplasma, il est rempli de grosses granulations régulières qui gardent les couleurs acides, telles que l'éosine, ce sont les *granulations éosinophiles* d'Ehrlich. Les éosinophiles sont peut-être mobiles, ils le sont en tous cas très peu.

Ehrlich a noté, en outre, chez certains leucocytes, des granulations se colorant en brun par la solution iodo-iodurée (réaction iodée). Le protoplasma tout entier peut être transformé en masse brune (Kaminer). Cette réaction ne s'observe jamais à l'état normal, mais dans la leucocytose de la septicémie, de la phtisie, etc. Il y a toujours, dans ces cas, hyperleucocytose inflammatoire (complications inflammatoires). La réaction iodée est fréquente chez les diabétiques où les leucocytes contiennent du glycogène. Elle existe chez les cancéreux en cas de complication septique. Cette réaction iodée est donc particulièrement intéressante puisqu'elle est le plus souvent un attribut de l'inflammation. Les injections de toxine diphtérique peuvent la faire apparaître.

Le sang du cheval est particulièrement favorable à l'étude des globules blancs, car ceux-ci sont plus volumineux que chez l'homme, avec des hématies plus petites. On y constate deux variétés de mononucléaires, les clairs et les opaques; il y a aussi de grands mononucléaires clairs. Les polynucléaires n'ont pas de granulations neutrophiles. Les éosinophiles sont plus abondants que dans le sang humain et ont deux noyaux. Il existe aussi de gros globules à deux noyaux et à grosses granulations se colorant par le bleu (Hayem).

Il importe de savoir quelle est la proportion de ces différentes variétés de leucocytes, quel est l'*équilibre leucocytaire*.

Chez l'homme, les polynucléaires sont les plus nombreux (60 à 75 pour 100), les mononucléaires de toute sorte comptant pour 25 à 38 pour 100. Les éosinophiles sont très rares (2 pour 100). Chez le vieillard, les polynucléaires augmentent; chez l'enfant, au contraire, ce sont les mononucléaires qui dominent. La figure ci-jointe, empruntée à Chantemesse, donne une idée de la répartition des différentes formes de leucocytes chez l'homme (fig. 18).

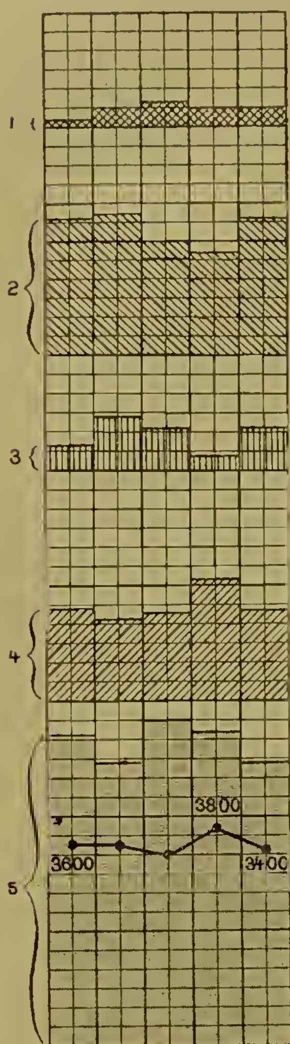


Fig. 18. — Équilibre leucocytaire de l'homme sain, pendant 5 jours. (D'après Chantemesse et Rey.)

1. Leucocytes éosinophiles. — 2. Leucocytes intermédiaires entre les lymphocytes et les grands mononucléaires. — 3. Lymphocytes. — 4. Leucocytes grands mononucléaires. — 5. Leucocytes polynucléaires.

Pour la plupart des auteurs, et spécialement pour Everard, Demor et Massart, pour Maurel, toutes ces variétés de leucocytes ne sont que des représentants des différentes périodes de l'évolution du globule blanc. On peut même observer des leucocytes encore plus jeunes que les lymphocytes, complètement privés de mouvements et plus petits que les hématies. Ils grossissent, acquièrent les mouvements amiboïdes, se meuvent sur place, puis peuvent progresser, deviennent granuleux (adultes), enfin déclinent, ne sont plus mobiles que sur place et meurent.

Les lymphocytes et mononucléaires viennent des organes lymphoïdes ; les polynucléaires de la moelle des os.

Toutes ces notions seront utilisées pour l'étude de la leucocytose (page 479).

A leur aide nous pouvons savoir quelle est la variété de leucocyte qui sortira le plus volontiers des vaisseaux par la diapédèse. Ce sont les grands mononucléaires et les polynucléaires. Ce sont, en effet, ces derniers qui présentent au maximum les propriétés d'*irritabilité*, de *contractilité*, d'adhésivité, leur permettant de pousser des pseudopodes et de traverser les parois vasculaires ; ils sont bien nommés : *cellules migratrices* ; leur migration est active. Les lymphocytes trop jeunes, les vieux leucocytes ne sont pas mobiles, ils ne peuvent diapédéser qu'au même titre que les globules rouges, c'est-à-dire passivement.

Cette constatation est très intéressante parce que, comme nous le verrons, ce sont précisément ces polynucléaires qui jouent le rôle actif dans la défense de l'organisme.

Il ne faut pas oublier, cependant, que, grâce à la prolifération cellu-

laire, de nouveaux lymphocytes naîtront dans le foyer enflammé. Toutes les variétés de leucocytes existent dans ce dernier.

Nous dirons au paragraphe suivant un mot de la question suivante. L'hyperdiapédèse inflammatoire ne serait-elle pas due en partie aux propriétés chimiotactiques des leucocytes, qui déjà, à l'intérieur des vaisseaux, seraient attirés vers le point extravasculaire irrité? Ainsi s'expliquerait non la diapédèse en elle-même, mais les différences d'intensité de celle-ci suivant la nature de l'agent phlogogène.

§ II. — CHIMIOTAXIE DES LEUCOCYTES

Nous avons successivement étudié les différentes phases de la diapédèse; nous avons conduit le globule blanc en dehors du vaisseau, dans le tissu périvasculaire. Arrivés là, que deviennent les leucocytes? Vont-ils errer au hasard? Vont-ils s'accumuler en des points précis? Dans ce cas quelle force les attire? Quel est le mécanisme de cet exode vers un but défini?

Dans la dernière phase de l'expérience de Cohnheim, les globules blancs forment un véritable manchon extérieur aux veinules et capillaires. En réalité, dans les différentes inflammations, on voit assez rapidement les leucocytes se diriger vers un point donné, souvent assez loin du vaisseau dont ils sont sortis, et s'y accumuler. Dans l'inflammation de la cornée (tissu avasculaire), par exemple (voy. p. 425), les leucocytes, sortis des vaisseaux péricornéens, infiltrent tout le tissu kératique en se dirigeant vers la région cornéenne irritée. Or, si les mouvements amiboïdes, qui s'exercent dans les exsudats interstitiels en toute liberté, nous expliquent bien leur progression, ils ne peuvent suffire à nous faire comprendre pourquoi cette progression est raisonnée, pourquoi les leucocytes vont s'accumuler vers le point primitivement irrité, enflammé; on dirait une espèce d'instinct qui les pousse à aller secourir une position menacée. Leur sensibilité tactile ne nous donne pas de solution satisfaisante de ce problème.

Pendant longtemps cette marche intelligente des leucocytes est restée entourée d'obscurité, et n'a pas peu contribué à rendre un peu idéaliste la théorie de la phagocytose. On sait aujourd'hui que, en dehors de la progression naturelle à tout être doué de mouvements amiboïdes (sensibilité tactile), les leucocytes sont guidés dans les régions enflammées par la composition des liquides exsudés, et le degré de dilution en un point donné des substances solubles qu'ils contiennent. C'est ce qu'on appelle la *sensibilité aux substances chimiques* ou *chimiotaxisme* des leucocytes.

Le mot de *chemiotaxis* a été créé, en 1884, par Pfeffer pour désigner la propriété qu'ont certains organismes végétaux inférieurs mobiles de se diriger vers les solutions de quelques substances spéciales. Engelmann

avait déjà noté le fait, en 1881, mais ce dernier acquit seulement toute sa portée avec les travaux de Stahl, de Bary, Pfeffer, en 1884. Stahl montre en effet que le *plasmodium* d'*Æthalium septicum* se dirige vers une infusion d'écorce de chêne, mais fuit une solution sucrée; ces organismes ont donc une sensibilité tout à fait spéciale pour tel ou tel groupe de substances; ils sont attirés vers les unes et repoussés par les autres. Cela est si vrai qu'en plaçant plusieurs fois de suite le *plasmodium* d'*Æthalium septicum* en présence d'une solution sucrée, on finit par l'habituer à ce milieu vers lequel il peut arriver à se diriger. De Bary fait une constatation importante : les *plasmodium* des myxomycètes n'absorbent que les parcelles solides organiques, attirés qu'ils sont par certaines substances émanées de celles-ci.

Mais, c'est Pfeffer qui a poussé le plus loin l'étude de ce point si intéressant. Il a démontré que cette locomotion des organismes inférieurs ne tient pas à des mouvements de diffusion des liquides, mais est spéciale à chaque substance dissoute. C'est bien la nature spécifique des substances chimiques qui est la cause du phénomène; il y a des excitants spécifiques qui attirent tel organisme et non un autre. L'acide malique attire tout particulièrement les filaments séminaux des Fougères et des Sélaginelles. On trouvera, dans les mémoires de Pfeffer, de Stange, des tableaux comprenant les propriétés attirantes ou repoussantes d'un grand nombre de substances sur ces végétaux inférieurs. Citons encore Rosen et Zopf. Le premier voit que les spores de *Chytridium zygnematis* sont attirées par les produits de décomposition des cellules mortes de zygnèmes; le second constate l'attraction des grains de pollen sur les zoospores des Chytridiacées. Le *chimiotaxisme positif* ou *négatif* (suivant que les organismes sont attirés ou repoussés) était donc connu des botanistes dès 1884.

Massart, en 1889, expérimente sur des Bactéries et Infusoires ciliés. Il voit que, parmi ces êtres, les uns évitent des solutions salines concentrées, d'autres y entrent en perdant une partie de l'eau de leur protoplasma, et que d'autres enfin pénètrent en s'accommodant très bien de la concentration. Mais, en somme, en 1889, le chimiotaxisme n'avait pas encore sa place en biologie animale.

Cette même année, Peckelharing (d'Utrecht) montre, le premier, que les leucocytes de la grenouille se dirigent plus volontiers vers un morceau d'ouate imbibé d'une culture de charbon, que vers un morceau d'ouate témoin. Il en conclut que les bacilles sécrètent une substance qui attire les leucocytes. Ce fait ne fixa pas l'attention. Il n'en fut pas de même des publications de Massart et Bordet qui firent grand bruit en 1890-1891, et introduisirent en pathologie générale la notion des propriétés chimiotactiques des leucocytes. Dès leur premier mémoire ils en firent une application précisément à la pathogénie de l'inflammation, dont ils édifièrent une nouvelle et trop exclusive théorie.

Pour Massart et Bordet, les leucocytes comme beaucoup d'êtres unicellulaires possèdent deux sensibilités : *tactile* et *chimique*. La sensi-

bilité tactile explique les différents aspects des leucocytes décrits par Ranvier dans une goutte suspendue. Les leucocytes en présence d'un corps résistant (la lamelle) s'étalent pour prendre contact par la plus grande surface possible; ceux qui sont à la surface libre de la goutte, poussent des pseudopodes à cause de la tension superficielle (travaux de Plateau et Van der Mensbrugghe); enfin, ceux qui sont au centre de la goutte restent sphériques. C'est grâce à cette sensibilité tactile que les leucocytes sortent des vaisseaux par diapédèse; jusqu'au point où nous avons conduit le processus inflammatoire, cette seule sensibilité tactile a suffi à tout nous expliquer. Une expérience classique démontre bien son importance : si on introduit un morceau de moelle de sureau dans le sac lymphatique dorsal de la grenouille, la moelle de sureau est bourrée de leucocytes en moins de vingt-quatre heures. Cette sensibilité était connue bien avant les travaux de Massart et Bordet. Il n'en était pas de même de la *sensibilité des leucocytes aux substances chimiques.*

Massart et Bordet l'ont bien mise en relief par une série d'expériences, dont le type peut se résumer ainsi : on introduit dans la cavité abdominale de la grenouille des tubes de verre capillaires, fermés par un bout, remplis d'une des substances chimiques à étudier; au bout de vingt-quatre heures, on examine au microscope le liquide contenu dans le tube pour y constater l'abondance ou l'absence des leucocytes. Les substances essayées ont été des cultures stérilisées de six espèces microbiennes : celles du staphylocoque pyogène ont présenté au plus haut degré la puissance attractive. Le bouillon non ensemencé ne la possédait pas. Enfin, Massart et Bordet ont montré que les produits de désassimilation des cellules lésées et même des déchets de la nutrition normale attirent à distance les leucocytes. Par contre, certaines substances microbiennes ou autres attirent peu les leucocytes.

Les anesthésiques suppriment les deux sensibilités des leucocytes; le chloroforme, le chloral empêchent la formation des pseudopodes et la locomotion vers les produits solubles du staphylocoque pyogène; ce qui est d'ailleurs rationnel.

Telles sont les expériences capitales de Massart et Bordet. Elles ont été reproduites par une foule d'expérimentateurs. Nous citerons spécialement Gabritchewsky qui a étendu le champ expérimental des auteurs précédents en opérant, par la même méthode, sur des larves d'axolotls et sur des lapins, avec une foule de substances organiques et inorganiques. Il a montré que les cultures filtrées à travers le filtre Chamberland attirent aussi bien les leucocytes que les cultures complètes : point important sur lequel nous allons revenir. Le travail de Gabritchewsky se termine par un tableau de substances à chimiotaxie *négative, indifférente* ou *positive.* Presque toutes les cultures stérilisées de microbes, pathogènes ou non pathogènes, y sont classées dans le groupe positif, sauf la culture de choléra des poules qui possède la chimiotaxie négative. Les substances nutritives (bouillon, sels, peptone, etc.) ont une chimiotaxie indifférente.

[J. COURMONT.]

En résumé, il faut conclure des recherches de Peckelharing, Massart et Bordet, Gabritchewsky, etc., que les leucocytes possèdent une sensibilité spéciale de leur protoplasma aux substances solubles. Ils sont attirés vers certaines, repoussés par d'autres (¹), quelquefois indifférents. Les substances solubles fabriquées par les microbes influencent considérablement les leucocytes de cette façon ; elles doivent donc jouer un rôle considérable dans la pathogénie de l'inflammation, dans la locomotion des leucocytes à travers la région enflammée, où elles sont précisément en solution concentrée. L'expérience démontre d'ailleurs ce rôle des substances solubles microbiennes ; on attire les leucocytes au moyen du liquide provenant d'une culture de staphylocoque filtrée *vivante* (Gabritchewsky, etc.). Buchner, en 1890, déniait aux sécrétions des bactéries le pouvoir d'attirer les leucocytes ; il pensait que seules les protéines contenues dans le *corps* des microbes en étaient capables. Il en résulterait pour lui que l'afflux des leucocytes ne pouvait s'effectuer qu'après la mort des microbes mettant leurs protéines en liberté. Cette théorie n'est plus admise aujourd'hui ; on est plus éclectique. Les leucocytes sont influencés dans la région enflammée par les substances solubles mises en liberté par les microbes vivants, ou provenant de leurs cadavres, et aussi par celles qui peuvent avoir les cellules des tissus pour origine, ainsi que l'ont déjà soutenu, en 1890, Massart et Bordet.

Donc : les leucocytes sortis des vaisseaux se dirigent dans les exsudats de la région enflammée, non plus seulement grâce à un mouvement amiboïde dû à leur sensibilité tactile, mais aussi en raison de la sensibilité chimique de leur protoplasma. Telle est la raison d'être de leur accumulation en certains points déterminés, autour des microbes envahisseurs, autour des déchets cellulaires qu'ils vont chercher à englober. Il ne peut y avoir aucun doute à ce sujet.

En général, les microbes peu virulents attirent mieux les leucocytes que les virus très actifs (Massart). C'est cependant l'inverse pour la diphtérie. Massart a montré que ce ne sont pas les substances toxiques qui sont douées de propriétés chimiotactiques ; il y a des substances spécialement chargées de produire la chimiotaxie. Il pense aussi que la vaccination opère une véritable éducation des leucocytes. Quoi qu'il en soit de ces points spéciaux, le rôle de la chimiotaxie est considérable pour expliquer la distribution des leucocytes dans une région enflammée.

Massart et Bordet ont voulu aller plus loin ; ils ont fait jouer à la chimiotaxie un rôle exagéré. Elle suffirait, pour eux, à expliquer l'immunité et la prédisposition ; elle résumerait les causes de l'inflammation. Bouchard

(¹) Werigo, en 1894, a soutenu que la chimiotaxie négative des leucocytes n'existe pas ; il y a plus ou moins ou pas de chimiotaxie positive, mais jamais le leucocyte n'est repoussé. Les substances (acide lactique) qui, ajoutées aux solutions attractives, détruisent le chimiotaxisme positif agiraient simplement en paralysant les leucocytes. La chimiotaxie négative existe bien chez les êtres inférieurs, mais aurait disparu par sélection. Massart admet cependant la chimiotaxie négative des leucocytes ; il pense même qu'une solution très concentrée de substance attractive peut être répulsive.

avait montré que les leucocytes pénètrent en foule dans une cellule de Hesse remplie de culture de bacille pyocyanique et introduite dans l'oreille d'un lapin neuf, tandis qu'ils sont peu abondants si on injecte en même temps de la culture stérilisée dans les veines de l'animal. Cette expérience fut le point de départ des travaux de Charrin, Gley, Gamaleïa montrant que les produits solubles microbiens agissaient en empêchant la vaso-dilatation et la diapédèse (voir p. 428). Massart et Bordet ont vivement critiqué ces expériences et les conclusions que Bouchard et son école en avaient tirées. Pour eux, la prédisposition à l'infection résulte du peu d'abondance des leucocytes dans la région envahie, et celle-ci à son tour n'est pas la conséquence de la vaso-constriction; elle est due à la rétention des leucocytes dans le système circulatoire. Or celle-ci s'expliquerait par la présence des substances à chimiotaxie positive, injectées dans le sang dans l'expérience de Bouchard, ayant pénétré dans la circulation chez les êtres naturellement prédisposés; les leucocytes attirés de tous les côtés dans les humeurs du prédisposé ne pourraient plus être attirés dans le point spécialement attaqué; il y aurait rétention des leucocytes. Telle est, pour Massart et Bordet, l'explication de la prédisposition par les substances solubles du microbe auteur de l'infection.

Moi-même (1), Charrin et Gley avons fait justice des critiques formulées par ces auteurs contre les expériences mettant au premier plan les phénomènes vasculaires dans l'explication de la prédisposition et de la vaccination. L'explication donnée par Massart et Bordet de la prédisposition est hypothétique. Elle ne nous intéresse d'ailleurs qu'indirectement (2).

Retenons simplement le fait découvert et étudié par Massart et Bordet pour expliquer la locomotion des leucocytes diapédésés et leur accumulation autour des microbes ou des cellules dégénérées. Son rôle est déjà assez considérable.

On pourrait se demander si les substances chimiotactiques positives ne pénètrent pas dans les vaisseaux dilatés de la région enflammée pour activer la diapédèse. Déjà au moment de la margination, les leucocytes ne sont-ils pas attirés au dehors du vaisseau par les poisons microbiens? La question est difficile à trancher; Bouchard ne croit pas à cette action du chimiotaxisme dans l'hyperdiapédèse inflammatoire, tandis que certains auteurs auraient une certaine tendance à l'admettre.

§ III. — FONCTIONS DES CELLULES MIGRATRICES

Voilà donc les leucocytes sortis des vaisseaux en grand nombre, se répandant dans les tissus environnants, à travers l'exsudat interstitiel,

(1) J. Courmont, Les substances solubles prédisposantes. *Rev. de méd.*, octobre 1891.
(2) On sait qu'il est facile de favoriser certaines infections, par exemple le charbon symptomatique, en injectant les microbes mélangés à quelques gouttes d'acide lactique. Or, Massart et Bordet ont démontré que les globules blancs ont pour l'acide lactique une véritable répulsion. La chimiotaxie négative expliquerait cette action favorisante.

s'accumulant autour des microbes et des cellules dégénérées ou s'infiltrant d'une façon diffuse dans toute la région enflammée.

Quel va être leur rôle? Après l'étude de leur migration, tentons celle de leurs fonctions. Celles-ci seront multiples. Certains leucocytes mourront rapidement, se désagrégeront et mettront en liberté les substances qu'ils contenaient; d'autres, au contraire, mèneront une existence active, se multiplieront [1], engloberont les particules solides mortes ou vivantes qu'ils rencontreront, en digéreront une partie, sécréteront des substances solubles (bactéricides, antitoxiques, etc.). Quant à leur destinée anatomique, au rôle qu'ils pourront jouer dans l'édification ultérieure des tissus; quant à la question de savoir si ce sont des cellules banales pouvant se transformer en cellules conjonctives ou des cellules spécifiques; nous renvoyons le lecteur à la partie anatomo-pathologique traitée par Letulle.

Au point de vue physiologique, le leucocyte remplit les fonctions suivantes :

1° Il apporte de l'oxygène, indispensable à l'activité des leucocytes survivants et aux échanges nutritifs des éléments cellulaires de la région enflammée;

2° Il met en liberté, en mourant, des substances alimentaires pour ces mêmes cellules qui sont en voie de multiplication et de suractivité fonctionnelle. Le protoplasma du leucocyte renferme en effet, d'après Gautier, outre ses trois substances albuminoïdes : du glycogène, de la lécithine, des savons à acides gras, de la cholestérine, de la cérébrine, des substances extractives indéterminées, des matières minérales contenant du chlore, de l'acide phosphorique, du potassium, du sodium, du calcium, du magnésium et du fer; sans parler de la nucléine qui forme le noyau. On voit la quantité d'éléments nutritifs déversée dans la région enflammée par le grand nombre des leucocytes qui succombent; elle est indispensable à l'activité cellulaire qui y règne;

3° Le leucocyte, en succombant, met en liberté le ferment soluble (fibrinferment) que nous avons vu être indispensable à la formation de la fibrine dans les exsudats (voy. p. 441);

4° Pour certains auteurs, il donne également naissance à du fibrinogène (voy. p. 442);

5° Les leucocytes qui ne succombent pas, guidés par les substances solubles émanées des microbes ou des cellules en voie de destruction, englobent les corps solides (certains microbes, débris cellulaires, déchets de toutes sortes) qu'ils rencontrent. Les uns parviennent à les digérer (phagocytose), d'autres au contraire succombent dans la lutte et vont augmenter le nombre des cadavres leucocytaires;

6° Ils absorbent et détruisent certaines substances solubles, toxines ou autres;

[1] Nous avons admis sans discussion avec la plupart des auteurs que le leucocyte se multiplie dans le foyer inflammatoire. Le lecteur se reportera pour cette question à la partie anatomo-pathologique (pages 565 et 602).

7° Les leucocytes vivants sécrètent tout ou partie des substances solubles bactéricides, antitoxiques, prédisposantes ou vaccinantes;

8° Les leucocytes qui succombent mettent en liberté des substances bactéricides, agglutinantes, retenues pendant leur vie dans le protoplasma cellulaire.

Plusieurs de ces fonctions n'ont qu'un intérêt secondaire pour l'histoire de l'inflammation; l'une d'elles doit être mise au premier plan et longuement discutée dans cet ouvrage, c'est la *fonction phagocytaire* des leucocytes. On n'a pas oublié (voy. p. 405) que, pour Metchnikoff, la phagocytose c'est l'inflammation elle-même. Pour étudier la phagocytose avec fruit, nous serons obligés de dire quelques mots de la sécrétion par les cellules organiques des substances bactéricides ou antitoxiques, bien que ces questions si intéressantes nous éloignent un peu de l'inflammation elle-même.

Phagocytose. — La phagocytose est l'acte par lequel certaines cellules (les phagocytes) englobent dans leur protoplasma des corps étrangers solides, vivants ou morts, et tentent de les détruire en les digérant. Il ne faut donc pas confondre la phagocytose avec la sécrétion des substances défensives ou toxiques qui vont agir à une plus ou moins grande distance des cellules, hors de celles-ci; la phacocytose est un phénomène toujours intraprotoplasmique, intracellulaire; on peut combattre l'importance de la phagocytose dans la défense de l'organisme sans nier celle des cellules en général et des leucocytes en particulier dans la protection de ce dernier. La phagocytose, ainsi comprise, s'exerce surtout par les leucocytes, les cellules mobiles, migratrices (surtout les polynucléaires, qui sont les véritables phagocytes), mais elle est aussi l'apanage de certaines cellules fixes des tissus. Bien que ce paragraphe soit écrit à propos des leucocytes, je ne puis, en traitant de la phagocytose en général, laisser de côté des fonctions semblables remplies dans le foyer imflammatoire par les cellules fixes.

A l'étude de la phagocytose est indissolublement lié le nom de Metchnikoff[1]. Ce savant n'a pas découvert les propriétés préhensive et digestive des protoplasmas cellulaires, mais il les a appliquées au leucocyte, à certaines cellules fixes des animaux supérieurs, et surtout il a créé avec ces données une théorie célèbre de l'immunité organique contre les agents infectieux. Cette théorie n'admet pas d'autres facteurs de défense de l'organisme que la phagocytose et a, par son exclusivisme même, par la ténacité et le talent avec lesquelles elle a été soutenue, séduit beaucoup d'esprits de notre époque. Nous avons déjà vu, au chapitre Ier, quelles sont les idées de Metchnikoff sur l'inflammation; ici nous nous occuperons plus spécialement de savoir si la phagocytose existe, si elle est con-

(1) Metchnikoff, Arbeiten des zool. Institutes zu Wien., 1883, 1885; *Arch. de Virchow*, 1888; *Annales de l'Institut Pasteur*, passim.

stante dans toute inflammation, en un mot de chercher quel est son rôle dans l'inflammation et, par suite, dans l'immunité.

Nous ne nous attarderons pas aux précurseurs des idées de Metchnikoff; rappelons simplement les noms de Panum, Gaule, Roser, Ziegler. Metchnikoff part des expériences de de Bary montrant que les myxomycètes, à leur état de *plasmodium*, incorporent facilement les corps solides, tels que des grains de carmin. Ces grains de carmin arrivent à se dissoudre et à disparaître dans le protoplasma du plasmode. Krukenberg, puis Reinke et Grenwood affirment que le plasmodium contient de la pepsine et pas de trypsine. Une difficulté s'élevait pour expliquer l'action de la pepsine dans le protoplasma du plasmode qui est alcalin; Metchnikoff montre que ce protoplasma, bien qu'alcalin, peut sécréter un suc acide qui permet à la pepsine d'agir. Il y a digestion des bacilles tuberculeux dans les cellules géantes de la gerbille, bien que celles-ci soient alcalines. Il s'agit donc bien, dès le bas de l'échelle, d'une véritable digestion intracellulaire, destinée à défendre la cellule contre ses agresseurs. L'irritabilité, la contractilité du protoplasma (mouvements amiboïdes), d'où dérive sa faculté de préhension et donc l'englobement, ses propriétés digestives destinées à détruire l'ennemi incorporé, sont les facteurs de la phagocytose. Metchnikoff va rechercher cette phagocytose en s'élevant successivement dans la série animale; il va la voir se localiser progressivement dans un certain nombre de cellules et ne plus être la propriété de toute cellule : c'est une conséquence fatale de la différenciation.

Dès que l'entoderme se sépare définitivement du mésoderme, ce dernier se réserve le rôle phagocytaire. Toute cellule mésodermique est un phagocyte. Puis, en remontant la série animale, on voit le rôle phagocytaire se restreindre encore à un petit nombre de cellules mésodermiques.

Chez les Vertébrés, la propriété phagocytaire n'est plus l'apanage que d'un petit nombre de cellules. Il y a d'abord les cellules migratrices, les leucocytes, cellules se rapprochant tellement des êtres unicellulaires qu'on les a appelées cellules amiboïdes; mais, tous les leucocytes ne sont pas phagocytes. Nous avons étudié (p. 458) les différentes variétés de leucocytes.

Les lymphocytes, étant presque exclusivement composés d'un noyau entouré d'une très mince couche de protaplasma, ne sont pas phagocytes : n'ayant pas de mouvements amiboïdes, ils ne peuvent englober les corps solides; ils sont trop jeunes, n'ont pas assez de protoplasma. Les leucocytes mononucléaires et les polynucléaires neutrophiles, représentant l'apogée du leucocyte, sont doués de mouvements amiboïdes très vifs et de propriétés digestives intenses; ce sont les meilleurs phagocytes, les polynucléaires étant les plus actifs. Quant aux leucocytes éosinophiles, ils représentent la phase de déclin du leucocyte; leurs mouvements amiboïdes sont très lents; ils sont peu ou pas phagocytes[1]. Ils sont d'ailleurs assez rares

[1] Voy. le travail de Siawcillo (*Annales de l'Inst. Pasteur*, 1895) et la thèse de Ligouzat (*Thèse de Lyon*, 1894). On y trouvera la bibliographie complète des travaux parus sur les cellules éosinophiles jusqu'à cette époque.

dans la série animale, sauf, d'après Metchnikoff, chez quelques espèces telles que la grenouille d'hiver, la couleuvre, chez la raie, d'après Siaweillo; ils deviennent plus fréquents dans certaines affections humaines telles que la leucémie, mais ils sont très rares dans les processus réactionnels. Dans les leucocytoses symptomatiques de l'homme, les phagocytes (neutrophiles) augmentent, mais les leucocytes éosinophiles diminuent (Ehrlich, Schwarze); ils sont rares dans le pus (Fink). Rieder est du même avis. Tchistowitch, Botkin qui ont étudié la leucocytose consécutive aux injections de tuberculine n'ont pas remarqué d'augmentation des éosinophiles. Ribbert avance qu'il en est de même chez le lapin. Les leucocytes éosinophiles sont donc rares aussi bien dans la série que dans les affections réactionnelles; ils n'ont aucun rôle dans la phagocytose.

Hankin et Kanthack qui attribuent, nous le verrons, un grand rôle aux cellules éosinophiles dans la défense de l'organisme, comme sécréteurs des *alexines* (alexocytes), prétendent que les cellules éosinophiles sont très nombreuses chez le lapin. Il s'agit, en réalité, de leucocytes *pseudo-éosinophiles* (amphophiles) qui ont été décrits chez le lapin et le cobaye par Ehrlich et Schwarze; ce sont des phagocytes.

A la suite des travaux sur le chimiotaxisme (voy. p. 461), Metchnikoff admit que les leucocytes se dirigent vers l'agent infectieux grâce à leurs propriétés chimiotactiques, genre d'irritabilité spéciale, qui fait concourir le mouvement amiboïde à la progression vers le centre émissif des substances solubles à chimiotaxie positive. Ce sont naturellement les mêmes variétés de leucocytes qui sont douées de chimiotaxie et de phagocytisme : les mononucléaires et surtout les polynucléaires neutrophiles.

On explique, par les propriétés chimiotactiques des leucocytes, que ceux-ci ne se portent pas de même vers tous les microbes. Seuls les polynucléaires neutrophiles vont attaquer le streptocoque, le gonocoque; le bacille de la lèpre n'attire que les mononucléaires; le bacille du choléra des poules est respecté par les phagocytes du pigeon et du lapin, le *vibrio Metchnikowi* par ceux du cobaye, à moins que ce dernier soit vacciné. Le tubercule qui entoure le bacille de Koch n'est composé que de leucocytes mononucléaires; les polynucléaires ont péri dans la lutte. Les leucocytes jouant un aussi grand rôle dans la défense de l'organisme, on se rend compte de l'importance du tissu lymphoïde à ce point de vue. L'intestin a à sa disposition beaucoup de tissu lymphoïde aggloméré. Chez les animaux à sang froid, l'intestin est presque aseptique et possède peu de tissu lymphoïde; cependant celui des poissons tropicaux assez riche en microbes a beaucoup de tissu lymphoïde (Peckelharing).

Les cellules migratrices, mobiles, les leucocytes (*microphages*) ne sont pas les seules cellules phagocytaires; certaines cellules fixes ne sont pas tellement différenciées qu'elles ne puissent contribuer à la phagocytose (*macrophages*) lorsque l'ennemi vient jusqu'à elles. Ce sont des cellules endothéliales, surtout celles qui ont conservé leur indépendance.

telles que les cellules étoilées du foie et les cellules de la pulpe splénique; ce sont les cellules endothéliales des capillaires, celles des alvéoles pulmonaires (Tchistovitch), les cellules fixes du tissu conjonctif. Metchnikoff admet même une phagocytose musculaire; ayant étudié l'atrophie des muscles, pendant la métamorphose des Batraciens, il a vu que les organes de la queue du têtard étaient détruits par les phagocytes et non digérés par les liquides de la lymphe comme le voulaient Looss et Bataillon. Seulement, ces phagocytes sont les cellules musculaires elles-mêmes qui manifestent une suractivité extraordinaire et dévorent le myoplasma. Metchnikoff pense qu'il en est peut-être de même pour les atrophies myopathiques humaines. Soudakewitch estime aussi que la trichine développe autour d'elle une myosite parenchymateuse qui est bien une inflammation parenchymateuse; les phagocytes s'étant développés directement aux dépens du tissu musculaire. La cellule musculaire pourrait donc être macrophage dans certains cas.

Il existe, en somme, « une armée de phagocytes de différentes espèces qui luttent contre les agresseurs, en les englobant et en les détruisant » (Metchnikoff). Fixes ou mobiles, macrophages ou microphages, ces phagocytes des Vertébrés sont tous d'origine mésodermique. On aurait cependant vu des cellules nerveuses (origine ectodermique) englober le bacille de la lèpre.

Metchnikoff ou ses élèves ont montré l'existence de la phagocytose dans la plupart des maladies infectieuses. Elle est très nette chez le mouton réfractaire à la bactéridie charbonneuse; dans l'érysipèle qui guérit, les microphages seuls englobent les streptocoques, les macrophages absorbant à leur tour les leucocytes qui vont succomber, mais n'agissant pas directement sur les microbes. Les macrophages de la rate et du foie englobent les parasites de la malaria avec les globules rouges du sang qui les contiennent. Dans l'accès de fièvre intermittente, le spirille devient la proie des phagocytes vers la fin de l'accès. Biondi ayant prétendu que, chez le cobaye réfractaire au pneumocoque, les microbes injectés dans le sang restent libres dans le sérum, Metchnikoff répondit que la phagocytose s'opérait ailleurs, dans la rate par exemple. En ensemençant la bactéridie charbonneuse dans une goutte de lymphe de grenouille, sur la platine chauffante, on voit des formes dégénérées de bacille englobées dans les leucocytes. Dans une série d'*Études sur l'immunité* [1], Metchnikoff affirme la phagocytose chez le lapin injecté de rouget du porc, malgré les affirmations contraires de Emmerich et di Mattei, Buchner, etc., chez le pigeon injecté de charbon, avec Hess et Nuttall contre Czaplewski et Lubarsch, chez le rat blanc injecté du même charbon, contrairement à l'opinion de de Christmas, Behring, Léo, Frank, Lubarsch, etc., chez le cobaye vacciné contre le *Vibrio Metchnikowi*, chez le lapin vacciné contre le hog-choléra. Pour Metchnikoff, il n'existerait que deux cas où la pha-

[1] Metchnikoff, *Annales de l'Institut Pasteur*, passim.

gocytose n'ait pu encore être observée : l'inoculation du bacille de la septicémie des souris à la grenouille et de la diphtérie au cobaye. Wyssokowitsch injecte, dans le sang d'animaux, des cultures de champignons, de microbes non pathogènes, de microbes pathogènes, mais non pour l'espèce animale injectée ; il voit les cellules endothéliales des capillaires détruire les microbes. La formation du tubercule est une suite de la phagocytose ; il est formé de leucocytes mononucléaires ; pour Metchnikoff et Stchasting, « les cellules géantes sont des formations actives, ne manifestant point de signes de nécrobiose et servant à protéger l'organisme contre l'aggression des bacilles, qu'ils tuent et transforment en masses jaunes » ; ces cellules font de la dégradation cellulaire. Gallemaerts a vu les phagocytes englober le *Bacillus subtilis* ; chaque leucocyte absorbe 5 ou 6 microbes et se repose pour recommencer quelque temps après. Metchnikoff affirme la phagocytose dans les cas de charbon symptomatique, Rogowitsch la nie. Pawlowsky et Maksutoff parlent de phagocytose dans l'actinomycose. La phagocytose ne jouerait qu'un rôle secondaire dans la morve (Finger). Ribbert admet que l'injection de staphylocoques pyogènes sous la peau peut guérir par phagocytose avant la formation de l'abcès. Paul Courmont voit une phagocytose très nette dans la pleurésie tuberculeuse expérimentale du chien (fig. 19).

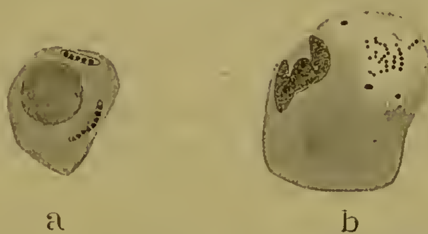


Fig. 19. — Phagocytes de l'exsudat pleural chez le chien atteint de pleurésie tuberculeuse expérimentale. (D'après Paul Courmont.)

A. Phagocyte contenant deux bacilles tuberculeux intacts. — B. Phagocyte contenant des fragments de bacilles tuberculeux, ayant conservé la propriété de garder le Ziehl.
Les phagocytes devraient être bleus et les bacilles rouges (Ziehl et bleu de méthylène).

En se plaçant dans de bonnes conditions, on observe donc l'englobement des microbes par les phagocytes dans presque toutes les affections virulentes. Pour qu'il y ait véritablement phagocytose, dans le sens que lui attribue Metchnikoff, il faut encore que les phagocytes puissent s'attaquer aux microbes vivants et que, dans la lutte ultérieure, le leucocyte soit le plus fort en digérant son adversaire. Or, le fait qu'on voit des microbes dans les leucocytes n'a jamais été nié, les leucocytes pouvant englober tout corps solide qu'ils rencontrent ; mais, on a objecté à Metchnikoff : 1° que c'étaient les bacilles qui attaquaient les leucocytes et les pénétraient, objection sans valeur ; 2° que « les phagocytes produisaient l'impression de tombes apparaissant derrière la ligne de bataille après l'achèvement de la lutte » (Flügge), en un mot que les phagocytes ne servaient qu'à emporter les cadavres microbiens, qu'ils n'avaient aucun rôle dans la défense de l'organisme, qu'ils étaient de simples brancardiers et non des combattants. Cela est incontestablement vrai dans un très grand nombre de cas, mais ne peut être généralisé. Metchnikoff a montré, par des colorations, que les leucocytes renfermaient souvent des microbes vivants ; l'objection suivante

détruit d'ailleurs celle-ci; 3° on a dit à Metchnikoff que les leucocytes englobaient les microbes, mais pour succomber dans la lutte; les microbes se développeraient dans le globule blanc dont le rôle serait néfaste et non utile ; il servirait seulement à disséminer l'infection. Cela est encore vrai dans certains cas, mais Metchnikoff et ses élèves ont bien vu, dans la majorité des expériences, les leucocytes détruire les microbes; 4° enfin, on a objecté à la théorie de la phagocytose que les phagocytes ne détruisaient que les microbes peu virulents; elle s'attaque en effet plus spécialement à ceux-ci, mais le fait que certains microbes tuent le leucocyte et deviennent un nouveau foyer d'infection démontre la possibilité de la phagocytose des microbes virulents. En somme, toutes les objections qu'on a élevées contre l'existence même de la phagocytose se détruisent réciproquement, et Metchnikoff a répondu victorieusement à chacune d'elles ; la phagocytose existe, c'est-à-dire que les microbes virulents, en pénétrant dans un organisme, sont exposés à être englobés et digérés par certaines cellules phagocytaires. Nous agiterons tout à l'heure la question de savoir si ce fait indiscutable doit, à lui seul, résumer tout le mécanisme de l'immunité.

Pour Metchnikoff, plus un animal est réfractaire, plus ses phagocytes sont en état d'englober et de détruire le microbe. S'ils ne peuvent les tuer, ils les arrêtent au moins dans leur développement. Les spores elles-mêmes, qui restent vivantes pendant des mois dans les leucocytes, ne germent que si le globule périt (Trapeznikoff, expériences sur les grenouilles brusquement chauffées). Les phagocytes défendent donc l'organisme au moins pour un certain temps.

La phagocytose est d'autant plus rapide que l'animal est vacciné ; il y a beaucoup de leucocytes et peu de microbes dans les exsudats des vaccinés. le contraire a lieu dans ceux des animaux très sensibles. C'est ainsi que l'inoculation du charbon au cobaye sensible produit une leucocytose considérable, mais les leucocytes ne sortent pas des vaisseaux ; ils sortent au contraire chez le cobaye vacciné. Cela tient à une éducation spéciale des leucocytes, à une accoutumance de ces cellules aux poisons microbiens : habitués à être repoussés par les toxines d'un microbe, les leucocytes arrivent petit à petit à transformer leur chimiotaxisme négatif en positif, à aller lutter contre le microbe; l'état vaccinal est établi. Ce sont les mêmes phénomènes d'accoutumance que Stahl a vus chez les plasmodes se dirigeant vers les solutions salines qu'elles fuyaient au début. De même, le sérum préventif ou curateur agit en excitant l'activité phagocytaire. La formule de Metchnikoff peut donc se résumer en une phrase : *il y a un parallélisme constant entre la résistance de l'animal et l'activité des phagocytes*. C'est ainsi qu'on peut expliquer l'influence de la chaleur, du froid, des traumatismes, des anesthésiques, du surmenage, du jeûne, de la saignée sur la marche des infections.

Lorsque les microbes sont englobés par les phagocytes, ils peuvent conserver leurs propriétés colorantes (fig. 19) ; ils peuvent aussi acquérir

des propriétés nouvelles, par exemple devenir éosinophiles, comme cela a lieu pour le *Proteus*, le vibrion cholérique, le streptocoque.

Un exemple fera bien comprendre les idées actuelles sur la phagocytose, et surtout l'action élective des phagocytes suivant le microbe envahisseur. Bordet injecte du streptocoque de Marmorek dans le péritoine de cobayes. Les polynucléaires arrivent rapidement mais n'englobent qu'un certain nombre de streptocoques. Les autres microbes pullulent à côté de phagocytes absolument inactifs. C'est qu'ils repoussent les leucocytes grâce à la chimiotaxie négative de ces derniers vis-à-vis des toxines microbiennes. Cette chimiotaxie négative est élective ; les phagocytes ont conservé toute leur activité. En effet, injecte-t-on à ce moment une culture de *Proteus vulgaris*, les leucocytes, inactifs vis-à-vis des streptocoques, englobent immédiatement les éléments de proteus. Nul exemple ne peut mieux montrer ce que la théorie de Metchnikoff a ajouté à la simple constatation des phénomènes de phagocytose.

En somme, après avoir démontré l'existence de la phagocytose, Metchnikoff affirme qu'elle constitue un phénomène général et dont l'activité est parallèle à l'immunité naturelle ou acquise de l'animal.

Un troisième point de la doctrine de Metchnikoff est (ou mieux a été) son exclusivisme ; l'immunité n'a qu'un seul mécanisme : la phagocytose; les différentes propriétés des humeurs n'ont aucune importance. Metchnikoff, non content d'établir sur des bases solides un des plus beaux chapitres de l'immunité, a voulu l'étayer sur les ruines de tous les autres. Il « nie les substances sécrétées par les cellules de l'organisme immunisé », car « les forces bactéricides de l'organisme résident dans les phagocytes et non dans les humeurs » ; il était, à une époque, « contre toute théorie cellulaire des substances bactéricides » sous prétexte que l'humeur aqueuse qui n'a pas de cellules peut être bactéricide, etc. Les propriétés antitoxiques des humeurs n'ont pas davantage trouvé grâce devant lui pour expliquer directement l'immunité et l'importance de l'inflammation.

Pour combattre cet exclusivisme, il nous faut jeter un très rapide coup d'œil sur les expériences qui démontrent l'existence des substances bactéricides ou atténuantes, des substances agglutinantes, des substances antitoxiques, ainsi que leur rôle dans l'immunité. Il nous faut mettre en relief la défense extra-cellulaire de l'organisme.

État bactéricide des humeurs. — Un liquide organique est dit *bactéricide* dans trois conditions différentes : lorsqu'il tue un microbe mis à son contact; lorsque, sans le tuer, il empêche sa pullulation, sa végétation; ou, enfin, lorsque, laissant végéter le microbe, il lui enlève tout ou partie de ses propriétés virulentes. Dans le troisième cas, le liquide est plus spécialement dit *atténuant*. Le mot bactéricide doit être pris dans son sens le plus général. Pour qu'un liquide soit démontré bactéricide, il faut évidemment qu'il agisse, étant privé de tout élément cellulaire vivant. Naturellement, l'état bactéricide est spécifique, c'est-à-dire

qu'un sérum bactéricide pour telle espèce microbienne ne le sera pas pour telle autre.

On voit de suite la grande différence qui sépare la phagocytose de l'état bactéricide des humeurs comme facteurs de l'immunité. La phagocytose est un procédé de défense intracellulaire, par digestion d'un corps solide; la défense par les propriétés bactéricides des humeurs se fait au moyen de substances solubles répandues hors des cellules; elle est humorale, quelle que soit l'origine des substances bactéricides, celle-ci ne pouvant d'ailleurs être que cellulaire. Les deux théories peuvent donc se distinguer très simplement : lutte extracellulaire (substances bactéricides humorales), lutte intracellulaire (phagocytose).

La première expérience remonte à Fodor, qui montra les propriétés bactéricides du sérum du lapin vis-à-vis du charbon. Citons rapidement les noms de Flügge et de ses élèves (Nuttall, Nissen), de Koch, de Behring et de presque toute l'école allemande. Buchner montre que les substances bactéricides sont bien dans le sérum et sont « des substances albuminoïdes non déterminées qui sont dans un état moléculaire particulier, semblable à l'état vivant du protoplasma ». Plus l'animal est immunisé, plus les propriétés bactéricides des humeurs sont intenses.

En France, Bouchard et ses élèves, Charrin et Roger, ont chaudement adopté la théorie qui fait jouer aux propriétés humorales un grand rôle dans le mécanisme de l'immunité; ils ont créé la théorie des propriétés atténuantes des humeurs. L'expérience typique est due à Roger : le streptocoque pyogène pousse mieux dans le sérum du lapin vacciné que dans celui du lapin neuf, mais il y est beaucoup moins pathogène; il a végété, mais a été atténué. Le sérum a nui au microbe dans sa virulence. Les animaux vaccinés contre le pyocyanique, le pneumocoque, ont également des humeurs atténuantes.

Je citerai deux exemples frappants des rapports qui existent entre l'immunité et les propriétés bactéricides du sérum. J'ai montré, avec Rodet, comment on peut vacciner ou prédisposer à volonté le lapin contre le staphylocoque pyogène. Or, je me suis assuré (1) que le sérum du lapin vacciné est très atténuant pour le staphylocoque, tandis que celui du lapin prédisposé est l'opposé, est *microbiophile*, c'est-à-dire plus favorable à la végétation d'un microbe *virulent* que le sérum du lapin sain. Roger a vu aussi cette propriété microbiophile chez le lapin prédisposé au streptocoque.

Nicolas (2) a étudié les propriétés bactéricides et atténuantes du sérum de cheval immunisé contre la diphtérie. Au bout de trois générations en sérum immunisé, le bacille de Löffler a perdu sa végétabilité au point de ne plus pouvoir pousser même en bouillon. La virulence se perd encore

(1) J. Courmont, Sur les propriétés bactéricides ou microbiophiles du sérum du lapin, suivant que cet animal est vacciné contre le staphylocoque pyogène ou prédisposé à cette infection. *Congrès de Lyon*, octobre 1894, et *Arch. de physiol.*, janvier 1895.

(2) Nicolas, *Thèse de Lyon*, 1895.

plus vite que la végétabilité. Le sérum de cheval neuf est au contraire un excellent milieu de culture.

L'existence de substances bactéricides dans les humeurs des vaccinés, en dehors des protoplasmas cellulaires, ne saurait plus aujourd'hui faire l'objet du doute le plus léger.

Propriétés agglutinantes des humeurs. — Les humeurs des vaccinés ou même simplement des infectés peuvent être agglutinantes (Pfeiffer, Dunbar, Gruber, Charrin et Roger, Widal, etc.), c'est-à-dire peuvent immobiliser, rapprocher en amas et même altérer les microbes qu'elles touchent. Ce phénomène s'observe *in vitro* ou dans le péritoine du cobaye. Il est absolument extracellulaire. On connaît l'expérience primordiale de Pfeiffer. Si l'on injecte dans le péritoine de cobayes vaccinés une culture de vibrion cholérique, ou dans le péritoine de cobayes neufs la même culture additionnée de sérum de vacciné, le liquide péritonéal retiré dix à trente minutes plus tard montre des granulations arrondies qui ne sont autre chose que les cadavres des vibrions injectés. Widal a montré que, chez les typhiques, les humeurs prenaient ces propriétés pendant la période d'infection (séro-diagnostic). P. Courmont estime que la courbe du pouvoir agglutinant des typhiques est parallèle à la défense de l'organisme typhisé (séro-pronostic). Quoi qu'il en soit, tous ces phénomènes, en rapport avec l'immunité, la défense de l'organisme, sont humoraux et extracellulaires, bien que les substances agglutinantes aient certainement une origine cellulaire.

Pfeiffer (1897), Behring (1897), admettent que le phénomène de Pfeiffer peut s'observer, sans l'intervention des leucocytes, en injectant les vibrions cholériques sous la peau des hypervaccinés. Salimbeni (1898) combat cette idée. Avec le streptocoque de Marmorek par exemple, on voit les mononucléaires absorber les microbes, puis périr, ce qui remet les microbes en liberté; les polynucléaires arrivent alors pour englober les microbes. Le vibrion cholérique se détruit dans les polynucléaires.

Ces expériences sont un peu spéciales et ne peuvent être comparées à l'agglutination *in vitro*.

Propriétés antitoxiques des humeurs. — L'organisme a encore un autre procédé humoral pour se défendre contre l'infection ; il peut opposer des substances solubles, non plus au microbe lui-même, mais à ses toxines, il peut lutter par des *antitoxines*. Cette belle découverte, si féconde puisqu'elle a conduit à la sérothérapie, est due à Behring et Kitasato, et a été faite à propos du tétanos et de la diphtérie. Le sérum d'un animal immunisé, mélangé à la toxine, rend celle-ci inoffensive; injecté séparément à l'animal en même temps que la toxine, il empêche l'intoxication. Nous n'avons pas à développer ici les travaux qui ont paru sur ce point. L'existence des antitoxines dans le sérum des vaisseaux est incontestable; ce fait nous suffit pour continuer l'histoire de l'inflammation.

Lutte entre les théories humorales et la théorie phagocytaire. — Éclectisme actuel. — Le leucocyte défend l'organisme par les deux procédés. — Le désaccord entre les deux théories générales de l'immunité pouvait encore se résumer, tout récemment, dans les termes suivants. Metchnikoff et son école faisaient de la phagocytose le seul facteur de l'immunité, la lutte ne pouvait être qu'intracellulaire. Les partisans des théories humorales admettaient presque tous l'importance de la phagocytose, mais estimaient que l'immunité était due également à d'autres causes, et, à côté de la lutte intracellulaire, croyaient à la lutte extracellulaire contre le microbe ou ses toxines, à l'aide de substances solubles bactéricides ou antitoxiques répandues dans les humeurs du vacciné. La phagocytose n'était pas combattue, mais était reléguée au second plan ou placée simplement sur le même plan que la défense humorale[1]. On peut dire qu'à l'heure actuelle les théories humorales ont définitivement triomphé et sont universellement admises comme devant se ranger aux côtés, sinon au-dessus, de la théorie phagocytaire. Un juste éclectisme est venu remplacer l'exclusivisme. Metchnikoff lui-même, enfin convaincu par l'expérience de Pfeiffer, admet, depuis le Congrès de Budapesth, que les substances bactéricides existent en dehors des cellules, et que la phagocytose n'a plus le monopole de la défense de l'organisme : « A côté des phagocytes, il existe encore d'autres moyens de résistance de l'organisme attaqué; — l'organisme animal possède un pouvoir microbicide très efficace indépendant de toute action phagocytaire; — il y a une corrélation évidente dans certains cas entre l'apparition du pouvoir antiseptique du sérum et celle de l'état réfractaire » (Metchnikoff). L'accord est donc parfait; chaque théorie a sa part de vérité dans le mécanisme complexe de l'immunité.

L'étude plus complète des moyens de défense de l'organisme a d'ailleurs étendu la phagocytose à l'*englobement et à la destinction intracellulaire des substances solubles*. Kobert (de Dorpat) injecte du fer soluble dans le sang de lapins et le retrouve dans les leucocytes polynucléaires et grands mononucléaires; les basophiles n'en ont pas. Chatenay étudie la leucocytose dans les empoisonnements par l'abrine, la ricine, les venins, etc. Metchnikoff, Besredka, ont retrouvé dans les leucocytes l'acide arsénieux injecté. Metchnikoff admet que la toxine tétanique peut être détruite par les leucocytes. En somme, la chimiotaxie des leucocytes existe aussi bien vis-à-vis des substances solubles seules que vis-à-vis des microbes sécréteurs et elle existe aussi vis-à-vis des poisons minéraux. Les leucocytes sont attirés vers certaines substances solubles, les incorporent et les détruisent au même titre que les corps solides.

Une des grosses objections qu'adressait Metchnikoff aux théories humo-

[1] Voy. les articles contradictoires de Metchnikoff et de Charrin dans la *Semaine médicale*, 1892 et 1893.

rales consistait à montrer que l'immunité naturelle n'était pas parallèle à la propriété bactéricide ou antitoxique du sérum des animaux naturellement réfractaires. Cela est le plus souvent vrai. Quelques faits, souvent cités, constituaient néanmoins des erreurs. Exemple : la poule, qui est naturellement réfractaire au bacille de Nicolaïer et à ses toxines, ne possède pas un sérum antitoxique pour le poison tétanique; ce sérum devient par contre antitoxique à la suite d'injections de toxine tétanique à la poule. Or, cet argument reposait sur un fait erroné. J'ai montré, avec Doyon[1], que la poule est peu sensible, mais n'est pas réfractaire au bacille de Nicolaïer et à ses toxines, et que l'injection de quantités de toxine trop faibles pour donner le tétanos, vaccine la poule en même temps qu'elle rend son sérum antitoxique.

Il est bien certain, d'ailleurs, que les théories humorales cadrent bien mieux avec l'immunité acquise qu'avec l'immunité naturelle, et qu'il faut nettement séparer ces deux états qu'on confond à tort sous le même mot. A Budapesth, Buchner a proposé d'appeler *résistance naturelle* l'immunité naturelle, et de réserver le mot *immunité* à l'immunité acquise; pour lui, le mécanisme est bien différent dans les deux cas. Cela me paraît très juste.

L'accord survenu entre les différentes théories de l'immunité est d'autant plus solide, qu'on peut les fondre en une formule unique qui résulte des travaux les plus récents. La défense de l'organisme est toujours *cellulaire*, soit intracellulaire (phagocytose), soit extracellulaire par les sécrétions émanées des cellules (humorale); et, de même que le leucocyte est le principal phagocyte, il est aussi le principal sécréteur des substances bactéricides et antitoxiques. Ainsi se trouve justifiée la place donnée à ces substances dans un chapitre ayant trait au rôle des leucocytes dans l'inflammation.

L'idée que les substances solubles défensives provenaient des cellules organiques, était à la tête de toutes les théories humorales, surtout depuis les travaux de Bouchard. Il n'était dans l'esprit de personne de croire que ces substances solubles avaient une autre origine que la sécrétion cellulaire. C'eût été retourner d'un demi-siècle en arrière. Le rôle plus spécial des leucocytes dans cette sécrétion a été entrevu par Hankin, en 1893. Pour lui et ses élèves, les substances bactéricides (*alexines*) étaient sécrétées par certains leucocytes, les leucocytes à granulations éosinophiles d'Ehrlich (*alexocytes*), c'est-à-dire précisément par les leucocytes non phagocytaires. Hankin et Kanthack, Hardy, pensaient que les granulations éosinophiles mises en liberté étaient l'origine des alexines. Metchnikoff a fait à cette théorie des objections capitales. Dans les cas de leucocytose inflammatoire, ce sont les leucocytes polynucléaires neutrophiles qui augmentent, les éosinophiles diminuent plutôt (Ehrlich, Schwarze, Ribbert,

(1) J. Courmont et Doyon, De la production du tétanos chez la poule et de la création artificielle de l'immunité chez cet animal. *Soc. de biol.*, 21 octobre 1893.

Rieder). Les cellules éosinophiles sont très rares dans le pus. Tchistowitch, Botkin, étudiant la leucocytose consécutive aux injections de tuberculine, n'ont pas vu d'augmentation des leucocytes éosinophiles. Les cellules éosinophiles n'ont donc pas une place prépondérante dans les processus réactionnels. Hankin a fait ses recherches sur le lapin où il existe seulement des leucocytes pseudo-éosinophiles, qui ont toute l'activité d'un leucocyte adulte. Mesnil a expérimenté sur la perche, qui ne possède ni leucocytes éosinophiles ni pseudo-éosinophiles, et qui donc ne devrait posséder aucun leucocyte sécréteur. La théorie des alexines sécrétées par les cellules éosinophiles ne peut être soutenue.

D'autres observateurs ont insisté sur la sécrétion des substances bactéricides par les leucocytes sans limiter cette sécrétion à des leucocytes spéciaux. Buchner (1894) estime que les alexines sont sécrétées par les leucocytes les plus sensibles; dans le foyer inflammatoire, les leucocytes les plus migrateurs accourent et viennent sécréter sur place les solutions défensives. Emmerich se range à cet avis. Denys et ses élèves avaient depuis longtemps soutenu l'origine leucocytaire des substances bactéricides. Denys a communiqué à Budapesth (1894) des expériences, faites avec Van de Velde, qui démontrent bien cette origine. Si l'on injecte des staphylocoques à plusieurs lapins, et qu'on les sacrifie successivement, on voit que la sérosité inflammatoire devient bactéricide au bout de quelques heures à mesure que les leucocytes l'envahissent; elle est en outre plus bactéricide que le sang du même animal. Les leucocytes sécrètent donc sur place ces substances bactéricides (ce qui justifie l'étude de ces substances à propos de l'inflammation). Si l'exsudat a perdu ses propriétés par un chauffage à + 60 degrés, on les lui rend en ajoutant des leucocytes qu'on sépare ensuite par centrifugation.

Metchnikoff et son élève Bordet se sont attachés à étudier le rôle sécréteur des leucocytes. Pfeiffer croyait à la sécrétion des substances bactéricides par des cellules fixes telles que les cellules endothéliales du péritoine. Metchnikoff montre, au contraire, que ces substances ont une origine leucocytaire ; il pense même qu'elles sont mises en liberté par des leucocytes morts ou avariés ; il s'agirait pour lui, en réalité, plutôt des protéines protoplasmiques de Buchner échappées des cellules que d'une véritable sécrétion cellulaire. Ainsi s'expliquerait la grande quantité de substances bactéricides existant *in vitro* dans le sérum, tous les leucocytes ayant péri dans l'opération de la préparation du sérum.

Wauters (1898) a recherché la répartition des substances bactéricides dans les organes contenant des leucocytes pour savoir d'où elles provenaient. La moelle rouge des os contient beaucoup plus de substance bactéricide que les ganglions lymphatiques. Or, on sait que les polynucléaires viennent de la moelle des os. Voilà donc un argument de plus en faveur du rôle très actif des polynucléaires, aussi bien comme phagocytes que comme sécréteurs de toxine. Il était d'ailleurs naturel que les leucocytes adultes soient les plus sécréteurs.

Les matières antitoxiques sont également des produits de sécrétion des leucocytes (Klemperer, Roux).

La substance préventive du sérum des animaux vaccinés contre l'abrine se trouve surtout dans l'intérieur des leucocytes, puisque ceux-ci, après lavage, peuvent conférer l'immunité (Calmette et Déléarde).

Il résulte, en somme, de tous les travaux récents (je n'ai pu les citer tous dans les lignes précédentes), qu'il faut actuellement comprendre de la façon suivante le rôle des leucocytes accourus en foule dans le foyer inflammatoire. *Le leucocyte est le principal défenseur de l'organisme contre l'infection*; sous l'influence des produits solubles microbiens ou autres, il se dirige vers le point attaqué et organise la défense de deux façons principales : 1° en sécrétant des substances solubles qui, au maximum de concentration autour de lui dans le foyer inflammatoire, tenteront d'annihiler le microbe (substances bactéricides, agglutinantes, etc.), ou ses sécrétions (substances antitoxiques); 2° en englobant tous les corps solides qu'il rencontrera (microbes vivants, affaiblis ou morts, débris cellulaires, leucocytes morts, etc.) pour tâcher de les digérer et de les détruire (phagocytose); 3° en absorbant et détruisant des poisons solubles. Il semble, enfin, que le leucocyte rend encore des services après avoir succombé dans la lutte, puisqu'il mettrait ainsi en liberté des substances bactéricides contenues pendant sa vie dans son protoplasma cellulaire.

Il est probable, sans qu'on soit bien fixé sur ce point, que certaines cellules fixes des tissus concourent, dans une moindre part que les leucocytes, à la sécrétion des substances défensives, de même qu'elles peuvent parfois jouer le rôle de phagocytes.

On peut conclure, en dernière analyse, que *l'immunité est le résultat de l'activité cellulaire* et que nulle part cette activité n'est aussi intense que dans le foyer inflammatoire.

§ IV. — LEUCOCYTOSE INFLAMMATOIRE

On désigne sous le nom de *leucocytose* l'augmentation *passagère* du nombre des leucocytes contenus dans le sang circulant [1]. Cette définition exclut la leucocythémie, qui est une augmentation permanente; la leucocythémie atteint d'ailleurs des chiffres bien supérieurs à ceux des simples leucocytoses; on ne connaît pas de leucocytoses ayant atteint le chiffre de 70000 leucocytes par millimètre cube (Hayem). Dans les leucocytoses, le nombre des leucocytes oscille donc entre 10000 et 70000. Il va sans dire qu'une leucocythémie au début peut présenter de pareils chiffres,

[1] Pour avoir des données comparables, il est bon d'opérer toujours dans les mêmes conditions. On peut, par exemple, tremper le doigt dans de l'eau à 40 degrés avant chaque piqûre

mais les leucocytes se distinguent alors par des caractères spéciaux. Notre définition exclut aussi les leucocytoses *permanentes* dues aux néoplasies carcinomateuses et sarcomateuses.

La véritable leucocytose, la leucocytose transitoire, se présente dans une foule de cas pathologiques, mais surtout dans les maladies inflammatoires. On peut dire qu'elle est particulièrement remarquable lorsque le processus inflammatoire est très intense; c'est en cela qu'elle nous intéresse comme une des conséquences fréquentes de l'inflammation.

Dans les suppurations, le chiffre des leucocytes du sang s'élève rapidement et s'accroît tant que le pus ne se fait pas jour au dehors; l'évacuation du pus entraîne une diminution subite de ces éléments.

La leucocytose de la pneumonie est un des exemples les plus connus (Hayem, Grancher, Kikodze, Saksch, Rieder, Tchistowitsch, Petroff); sa courbe suit celle de la température; une leucocytose peu intense est d'un pronostic grave dans cette affection inflammatoire.

L'érysipèle, le rhumatisme articulaire aigu, la pleurésie, la bronchite, la coqueluche, etc., s'accompagnent de leucocytose.

Certaines affections, comme la fièvre typhoïde, la rougeole, n'offrent de leucocytose qu'en cas d'infection secondaire; ce serait, dans ce cas, un signe de complication.

La puerpéralité s'accompagne de leucocytose.

La leucocytose diphtérique a donné lieu à de nombreux travaux (Bouchut et Dubrisay, Cuffer, Lécorché et Talamon, Gilbert, Bardach, Gabritchewsky, etc.); elle a des caractères spéciaux; progressive, elle est d'un mauvais pronostic.

Nicolas et P. Courmont, Besredka, ont étudié la leucocytose dans l'intoxication diphtérique expérimentale et dans l'immunisation. Le fait le plus important de ces recherches est que l'hyperleucocytose traduit la défense de l'organisme contre une intoxication, mais n'est pas indispensable pour l'immunisation si celle-ci est faite lentement (Nicolas et P. Courmont).

L'injection de peptone dans le sang produit de l'hypoleucocytose : le nombre des globules blancs diminue dans la lymphe aussi bien que dans le sang (Athanasius et Carvallo).

Il est inutile de multiplier les exemples; la leucocytose symptomatique est un fait bien acquis; la leucocytose symptomatique de l'inflammation est la plus fréquente. Lorsque la cause inflammatoire a disparu, la leucocytose disparaît également.

Un assez grand nombre de questions s'impose de suite. Quelle est la variété leucocytaire qui augmente dans la leucocytose? S'agit-il d'une production nouvelle de leucocytes ou d'une autre répartition de ces derniers dans l'organisme? S'il y a augmentation dans la production de leucocytes, quelle en est la cause?

On s'est efforcé, depuis quelque temps, de ne plus considérer la leucocytose dans son ensemble, mais d'étudier plus spécialement le rapport

dans l'augmentation des différentes formes de leucocytes [1]. Les leucocytes polynucléaires étant aujourd'hui considérés comme les véritables leucocytes actifs, soit comme phagocytes, soit comme cellules sécrétantes, ont surtout attiré l'attention. Telle leucocytose qui, constatée dans son ensemble, n'aura pas grande signification, pourra, au contraire, devenir très intéressante par la proportionnalité des variétés de leucocytes. Une leucocytose faible, mais portant surtout sur les polynucléaires, aura une plus grande portée, en pathologie générale, qu'une leucocytose plus élevée, mais portant uniquement sur les lymphocytes. Aussi le terme de *polynucléose* est-il entré couramment dans la littérature. Compter simplement des globules blancs est aujourd'hui une opération qui n'a d'intérêt que si elle s'accompagne de la numération proportionnelle des différents leucocytes.

Besredka a étudié la polynucléose dans l'intoxication diphtérique expérimentale et chez les enfants diphtériques. Il est arrivé à faire un *hémopronostic*. La polynucléose traduit le degré de gravité de la maladie. Elle est d'autant plus considérable que le cas doit guérir.

Kobert (de Dorpat) injecte du fer soluble dans le sang et le retrouve uniquement dans les leucocytes polynucléaires et les grands mononucléaires. Besredka a étudié les modifications des leucocytes dans l'intoxication par un composé arsenical soluble, l'acide arsénieux. Si l'animal meurt en moins de vingt-quatre heures il y a hypoleucocytose; ce sont surtout les polynucléaires qui disparaissent. Si l'animal survit indéfiniment, l'hypoleucocytose fait bientôt place à une hyperleucocytose qui dure jusqu'à la guérison. Cette hyperleucocytose est due surtout aux polynucléaires. Si la survie n'est que passagère, il y a successivement hypoleucocytose, puis hyperleucocytose, puis hypoleucocytose terminale. Les polynucléaires contiennent de l'arsenic seulement pendant le stade d'hyperleucocytose. Voilà un bel exemple du rôle des polynucléaires dans la défense de l'organisme contre des substances solubles. On voit que ce rôle n'est pas dévolu à tous les leucocytes indistinctement.

Dans la malaria, il y a des oscillations du nombre des leucocytes. C'est plutôt l'hypoleucocytose qu'on remarque pendant les accès. En réalité, il y a augmentation des mononucléaires et diminution des polynucléaires. Or, les phagocytes de la malaria sont les mononucléaires (Metchnikoff).

Chantemesse et Rey ont déterminé la forme hémoleucocytaire de l'érysipèle. La leucocytose totale suit la courbe thermique et donne donc peu de renseignements utiles. La recherche des variations des polynucléaires montre qu'on peut faire un hémopronostic de l'érysipèle. Les polynucléaires subissent une diminution constante pendant la défervescence, ils peuvent même descendre au-dessous du chiffre normal. Les mononucléaires varient peu. Les lymphocytes marchent en sens inverse des poly-

[1] Voir page 460 la description des différentes formes de leucocytes et le graphique de l'équilibre leucocytaire normal.

nucléaires, ils augmentent quand la fièvre tombe; les deux courbes vont en sens inverse. Les éosinophiles apparaissent à la défervescence. Telle est la formule hémoleucocytaire de l'érysipèle qui guérit. Dans les cas mortels, au contraire, la leucocytose totale est très élevée et les polynucléaires augmentent au lieu de diminuer. Donc, même sans fièvre, l'ascension brusque des polynucléaires indique, en la précédant, une rechute imminente.

Les *leucocytes éosinophiles* ont beaucoup attiré l'attention pendant ces dernières années. Très rares dans le sang normal de l'homme (2 pour 100), ils prennent une véritable signification dans certaines affections. On les trouve augmentés de nombre dans la lèpre, la syphilis, l'asthme (où ils se retrouvent dans les crachats), dans la plupart des helminthiases, etc. Leredde a montré qu'il faut ranger dans un même groupe toute une série de dermatites pemphigoïdes (de Dühring, de Hallopeau, etc.) qui sont caractérisées par une *éosinophilie* considérable (jusqu'à 55 pour 100). Il s'agit d'un trouble toxique de la moelle osseuse, qui produit l'éosinophilie. On fait apparaître le syndrome avec l'iodure de potassium. Klein (1899) croit que l'éosinophilie est due à l'imbibition des leucocytes par de l'hémoglobine modifiée; les éosinophiles seraient des leucocytes normaux qui, grâce à leurs fonctions phagocytaires, se seraient chargés d'hémoglobine altérée.

On voit par ces quelques exemples que la numération des leucocytes doit être qualitative et non quantitative pour avoir une signification. On voit aussi qu'il n'y a pas de formule générale de la leucocytose inflammatoire; chaque infection a sa formule spéciale.

Quelle est la pathogénie de cette leucocytose? L'expérimentation a tenté de résoudre ce difficile problème. Pour toute la période antérieure à 1892 on se reportera à l'ouvrage de Rieder [1]. Depuis lors les travaux se sont multipliés.

Dès longtemps déjà, Malassez et Vignal avaient remarqué l'*hypoleucocytose* immédiate qui suit l'injection de fines poussières ou d'eau salée dans le sang du lapin. Werigo (1892), injectant des bactéries ou diverses substances inertes, note deux phases successives : 1° une hypoleucocytose immédiate; 2° une leucocytose marquée; il en conclut que les leucocytes emportent les corps solides dans les organes pendant la première phase (hypoleucocytose) et qu'il y a ensuite leucocytose par génération de nouveaux leucocytes. Richet et Héricourt (1895) observent les deux mêmes phases en injectant au chien des substances solubles (essence de térébenthine en solution alcoolique à 20 pour 100); le maximum de l'hypoleucocytose a lieu dix minutes après l'injection, et la leucocytose ne commence qu'une heure plus tard. Le sérum artificiel n'engendre aucun trouble semblable. Goldschreider et Jacob (1895) confirment ces

[1] Rieder, Beiträge zur Kenntniss der Leucocytose und verwandter Zustände des Blutes Leipzig, 1892.

conclusions. Everard, Demoor et Massart (1895) montrent que l'hypoleucocytose est la règle à la suite d'une injection de microbes vivants ou morts ou simplement de cultures filtrées. Si l'injection est suivie de mort, l'hypoleucocytose persiste jusqu'à la fin; si la guérison doit survenir, la leucocytose constitue une seconde phase qui ne se termine qu'à la guérison. Lorsque la maladie est longue, on constate des alternatives dans l'intensité de la leucocytose. Plus le microbe est virulent, plus la leucocytose est manifeste. Si l'animal est vacciné, l'hypoleucocytose du début est moins accusée, mais la leucocytose consécutive est plus intense que si l'animal est neuf. Metchnikoff empoisonne des lapins avec de l'acide arsénieux; il constate de l'hypoleucocytose dans les cas mortels et de la leucocytose, au contraire, chez les lapins accoutumés.

Les théories qui ont cherché à expliquer ces phénomènes peuvent être groupées en quatre classes.

Schultz croit que le nombre total des leucocytes est invariable, et qu'il s'agit d'une simple inégalité de répartition entre les vaisseaux centraux et périphériques. Cela est faux. Jacob a montré les causes d'erreur des expériences de Schultz, lequel comptait ses leucocytes sur l'animal mort. Il n'en reste pas moins que les leucocytes sont plus nombreux dans les vaisseaux périphériques, seulement cette répartition est toujours la même.

La seconde théorie est celle de Röhmer et de Buchner. Les toxines feraient immédiatement proliférer les leucocytes du sang; il y aurait donc hyperproduction. Une simple constatation ruine cette théorie. Dans l'hyperleucocytose ce sont les polynucléaires qui dominent, c'est-à-dire des formes adultes et non des formes jeunes.

Pour Löwit, l'hypoleucocytose qui précède toujours l'hyperleucocytose serait due à la destruction des globules blancs, à la leucolyse. De nouveaux globules blancs viendraient combler le vide et produire l'hyperleucocytose. Löwit ne fait donc pas intervenir la chimiotaxie. Malheureusement, il n'est pas démontré qu'on ne puisse pas avoir de l'hyperleucocytose, sans hypoleucocytose, et cette leucolyse n'est qu'une hypothèse.

Metchnikoff soutient une quatrième théorie qui nous paraît plus rationnelle, bien que trop exclusive. Ce sont les propriétés chimiotaxiques (voy. p. 461) des leucocytes qui expliquent tout. Dans une première phase, les leucocytes, grâce à leur chimiotaxie négative, sont repoussés par les substances d'attaque, ils vont se cacher dans les capillaires, surtout du poumon et du foie. Mais bientôt, par chimiotaxie positive, accourent des organes hématopoiétiques les leucocytes adultes qui étaient en réserve. La destruction des leucocytes et leur reproduction, sans être niées, joueraient un rôle secondaire dans la production de la leucocytose. L'importance de la polynucléose serait ainsi expliquée.

Les idées de Metchnikoff ne sont pas universellement admises. Werigo (1899) combat l'existence d'une chimiotaxie négative, même chez les

animaux vaccinés. Pour lui, il y a chimiotaxie positive dans tous les cas, mais exagérée pour les leucocytes des vaccinés. Les expériences de Werigo n'ont qu'un lointain rapport avec la question de l'hypoleucocytose qui suit presque toujours les injections infectieuses.

Nous croyons que cette question de la pathogénie de la leucocytose est encore obscure. Il faut être actuellement éclectique. Assurément, la chimiotaxie joue le rôle prépondérant. On ne peut nier cependant qu'un changement de distribution des leucocytes dans l'organisme ne suffit pas à expliquer la rupture de l'équilibre. Il y a suractivité de leucocytes nouveaux, spécialement dans la moelle des os. Seulement ce développement doit être extrêmement rapide pour fournir autant de leucocytes adultes. D'ailleurs, nous savons le rôle considérable joué par les leucocytes dans la lutte inflammatoire. Beaucoup succombent dans la lutte, surtout en cas de suppuration. Ils doivent être incessamment renouvelés. L'organisme réagit dans les organes lymphogènes pour réparer ses pertes. Si la réaction ne se produit pas, c'est que l'attaque est faible ou la défense molle (hypoleucocytose des cas mortels). Le mécanisme de cette hypergénèse des leucocytes tient certainement à l'intoxication générale par les substances phlogogènes. La même propriété irritante qui fait proliférer les cellules fixes et les leucocytes dans le foyer inflammatoire va, au loin, dans la moelle des os, exciter le tissu lymphogène. Si le tissu lymphogène ne réagit pas, la défense est compromise.

L'hypoleucocytose immédiate qui suit les injections de substances solubles ne peut, par contre, s'expliquer que par chimiotaxie négative : les leucocytes fuient le liquide toxique. En général, les polynucléaires, plus sensibles, disparaissent les premiers. On connaît des liquides, tels que le sérum artificiel, qui ne produisent pas d'hypoleucocytose.

Les hypoleucocytoses terminales, agoniques, s'expliquent tout naturellement par un défaut de production des nouveaux leucocytes.

En somme, la pathogénie de la leucocytose n'est pas complètement élucidée ; elle est à l'ordre du jour.

Quant à l'importance de l'hyperleucocytose au point de vue de la défense de l'organisme, elle ressort non seulement des observations montrant que la polynucléose traduit en général la défense de l'organisme, mais aussi d'expériences précises. Jacob produit de la leucocytose en injectant de l'albumose. Il infecte ses animaux avec du pneumocoque ou du microbe de la septicémie des souris à différents stades du trouble leucocytaire. L'animal résiste mieux quand l'inoculation a été faite pendant l'hyperleucocytose, et moins bien s'il est infecté en pleine période d'hypoleucocytose.

Concluons en disant que l'équilibre leucocytaire du sang est très instable dès qu'une attaque de l'organisme vient à se produire. L'inflammation, en particulier, s'accompagne presque toujours de leucocytose, et plus particulièrement de polynucléose. Cette leucocytose est en rapport étroit avec l'activité de la défense de l'organisme ; faible ou nulle dans les

cas graves, elle est d'autant plus intense que le foyer inflammatoire est le théâtre d'une lutte plus active.

IV. — ROLE DES CELLULES FIXES DES TISSUS

Nous avons expliqué antérieurement que Virchow et son école, en créant la pathologie cellulaire, avaient fait de l'inflammation le synonyme de réaction et prolifération des cellules fixes des tissus ; les phénomènes vasculaires, le rôle des leucocytes, avaient été par eux complètement méconnus. Cohnheim, édifiant une théorie aussi absolue en sens inverse, refusait, quelques années plus tard, toute importance aux réactions cellulaires des tissus dans l'inflammation ; pour lui, les troubles vasculaires et la diapédèse des leucocytes constituaient toute l'inflammation. Nous avons déjà eu l'occasion de dire qu'à l'heure actuelle, chacune des deux théories est considérée comme contenant une part de vérité. Ayant examiné le rôle du leucocyte dans le mécanisme de l'inflammation, il nous faut donc maintenant jeter un coup d'œil sur celui des cellules fixes. Cette question étant presque complètement anatomique et devant être traitée par Letulle, nous serons des plus brefs.

Les cellules fixes et spécialement les cellules conjonctives ne restent pas passives dans l'inflammation ; dans l'expérience de Cohnheim elle-même, les cellules péritonéales subissent l'irritation phlogogène. D'une façon générale, on peut dire que les cellules conjonctives sont en proie à une hypertrophie aiguë bientôt suivie de prolifération et de karyokynèse, et à une suractivité fonctionnelle considérable. Elles prennent donc une part certaine à la formation des cellules très jeunes, presque uniquement composées d'un noyau, qui encombrent le foyer inflammatoire et qui ne sont pas toutes des lymphocytes. Ce sont elles qui forment la charpente du tissu de granulation, ce sont elles qui font le tissu de cicatrice, qui engendrent les scléroses, etc. On verra plus loin le rôle considérable des cellules conjonctives dans la production des globules du pus. Les cellules endothéliales prennent également part aux phénomènes anatomiques de l'inflammation. Pour certains auteurs, il y aurait même de véritables inflammations parenchymateuses auxquelles prendraient directement part les cellules les plus différenciées des parenchymes.

Au point de vue spécial qui nous occupe, rappelons que plusieurs cellules fixes sont douées de propriétés phagocytaires (macrophages), qu'elles sont peut-être, tout au moins en succombant, l'origine d'une partie du fibrinogène des exsudats. Nous ne sommes pas bien au courant des substances qu'elles peuvent sécréter et déverser dans le foyer inflammatoire ; il est fort probable néanmoins qu'elles fabriquent une partie des substances bactéricides ou antitoxiques ; nous sommes sûrs qu'elles peuvent être l'origine de produits solubles pyrétogènes et chimiotactiques.

Le rôle des cellules fixes des tissus est donc considérable dans le foyer inflammatoire.

V. — MÉCANISME DES SYMPTOMES LOCAUX ET GÉNÉRAUX

Les phénomènes *locaux* s'expliquent facilement par les connaissances acquises dans les chapitres précédents. La *tumeur* inflammatoire est le résultat de l'hyperémie, de l'exsudation et des proliférations cellulaires. La *douleur* est due à la compression des extrémités nerveuses par la tumeur, et aussi, dans certains cas, à des altérations anatomiques ou physiologiques des nerfs. La *rougeur* est témoin de l'hyperémie.

On a discuté davantage sur l'origine de la *chaleur locale*. L'existence d'une élévation de température autour des foyers inflammatoires n'est pas contestable [1]; le thermomètre en fait foi. Peter et bien d'autres ont insisté sur ce point, et l'on a même voulu en faire un moyen de diagnostiquer les inflammations profondes. Comment expliquer cette élévation de la chaleur locale?

Hunter avait déjà conclu, d'observations faites sur l'homme et d'expériences exécutées sur l'animal, que la température locale s'élève dans le foyer inflammatoire, mais ne dépasse jamais la température du sang des viscères; elle serait due simplement à l'hyperémie, à un afflux abondant du sang chaud venu des organes centraux. C'était aller contre les idées du temps qui supposaient une production locale de calorique.

En 1838, Breschet et Becquerel introduisent dans l'observation des chaleurs locales l'emploi de l'exploration thermo-électrique. Simon, Weber, constatent que le sang veineux est plus chaud à la sortie du foyer inflammatoire que le sang artériel d'arrivée et que tout autre sang veineux ou artériel. C'était ruiner la théorie de Hunter. Mais, Laudier, Jacobson, Bernhardt, se servant de procédés plus perfectionnés, montrent que la température de la plèvre et du péritoine enflammés est toujours inférieure à celle du cœur, et que tout foyer d'inflammation est moins chaud que le sang qu'il reçoit. Les expérimentateurs ne sont pas d'accord. Roser continue à admettre une production de chaleur locale, Maximow la rejette. Si l'on coupe le grand sympathique cervical, la température de l'oreille du lapin monte considérablement; elle monte encore plus si on l'enflamme; cependant; si on lie une partie des artères afférentes, l'inflammation ne fait plus monter la température.

Nous conclurons d'après les grandes lois de la physiologie que la chaleur locale a une double origine : l'afflux exagéré du sang mais aussi l'activité cellulaire exagérée qui se passe dans le foyer inflammatoire.

Il est peu de lésions inflammatoires qui ne s'accompagnent pas de

(1) Nous ne parlons ici que des animaux à sang chaud.

symptômes généraux; quelques-unes les engendrent tellement intenses que la mort en est la conséquence. La *fièvre* est le plus fréquent de ces accidents, puis viennent les nausées, les vomissements, l'accélération du pouls, la dyspnée, etc. Tous sont dus à l'intoxication du système nerveux par les toxines microbiennes ou simplement chimiques, ou encore par les produits de sécrétion des cellules enflammées. Ce mécanisme n'a rien de particulier. On se reportera au chapitre *Fièvre*. On trouvera au chapitre *Suppuration* l'énumération des propriétés toxiques des produits solubles du staphylocoque et du streptocoque pyogènes (J. Courmont et Rodet).

La *composition du sang* se modifie dans beaucoup de cas d'inflammations. Nous avons déjà parlé de la leucocytose inflammatoire (page 479). Reste la question de la proportion de la *fibrine* dans le sang des phlegmasies. On sait depuis longtemps qu'elle augmente notablement surtout dans la pneumonie, le rhumatisme articulaire aigu, l'érysipèle. Elle a préoccupé les observateurs anciens et spécialement au commencement du XIX[e] siècle (Cruveilhier, Andral). Denis (1838), Becquerel et Rodier, Zimmermann, Simon, etc., montraient que la fibrine est 5 ou 6 fois plus abondante dans le sang des malades atteints de phlegmasies, que dans le sang normal. Rokitansky et tant d'autres cherchaient des modifications qualitatives de la fibre (théorie des crâses), faisant revivre la vieille diathèse inflammatoire. Hayem appelle *phlegmasique* un sang qui offre du retard dans la coagulation, de l'augmentation de la fibrine, de la leucocytose et la transformation en lacs de la mer plasmatique. Les hématoblastes laissent en outre exsuder une matière visqueuse qui forme des grumeaux dits *plaques phlegmasiques*. Après la guérison de l'état inflammatoire, le sang reprend peu à peu ses caractères normaux. Cet état phlegmasique du sang tient à la pénétration dans la circulation de toxines microbiennes spéciales; toute substance phlogogène ne donne pas le sang phlegmasique. C'est ainsi que la fièvre typhoïde, la fièvre intermittente, la pneumonie typhoïde, n'offrent pas de caractères phlegmasiques du sang.

Nous avons déjà parlé du mécanisme de la leucocytose; nous renvoyons le lecteur au chapitre de l'*Exsudation* pour qu'il puisse comprendre les causes de l'augmentation de la fibrine.

Le sérum se modifie aussi dans les phlegmasies; par exemple le chlorure de sodium diminue. Il contient, en outre, toutes les toxines fabriquées dans le foyer inflammatoire.

CHAPITRE IV

TERMINAISONS DE L'INFLAMMATION

L'inflammation peut se terminer de plusieurs façons bien distinctes :

1° Par la *résolution* ;

2° Par le passage à l'état chronique, notamment la *sclérose*;

3° Par une organisation chronique spéciale, le *tubercule*, la *gomme*, etc.;

4° Par la *suppuration*;

5° Par des dégénérescences; par la *gangrène*.

La *résolution* constitue la guérison complète de l'inflammation, la *restitutio ad integrum* de la région enflammée, l'absence de traces ou de cicatrices. Elle ne peut donc succéder ni à la sclérose, ni à la suppuration, ni à la gangrène; elle est la terminaison d'une inflammation franche.

Son mécanisme est des plus simples. Il est constitué par la victoire définitive de l'organisme sur le microbe. Ce dernier finit par succomber sous les attaques combinées des humeurs bactéricides et des cellules phagocytaires; ses produits solubles ont été sécrétés de moins en moins abondants et de moins en moins toxiques, se sont progressivement éliminés, ont été neutralisés par les antitoxines; en un mot les causes phlogogènes ont disparu, réduites à néant par les forces défensives de l'organisme. L'agresseur disparu, tout rentre dans l'ordre. Le système vaso-dilatateur n'étant plus excité, la congestion cesse, et avec elle la diapédèse et l'exsudation. Grâce à leurs propriétés chimiotactiques, les derniers leucocytes se dirigent vers les cadavres microbiens et cellulaires; ils les englobent et les digèrent ou les transportent au loin. La région est nettoyée, l'inflammation n'a pas laissé de traces.

La résolution est encore plus facile à comprendre pour les inflammations purement toxiques; elle survient lorsque la toxine est complètement éliminée.

Le passage à l'état chronique de l'inflammation, la *sclérose*, est un problème tout anatomique qui sera abordé plus loin par Letulle. Le point le plus délicat consistera à étudier la part qui revient à chaque élément dans la constitution du tissu de sclérose. Faut-il admettre la théorie de la spécificité cellulaire, si énergiquement défendue par Bard, et dénier à un leucocyte le pouvoir de se transformer en fibre conjonctive, en affirmant que les cellules presque uniquement nucléaires qu'on voit subir cette transformation ne sont pas des lymphocytes, mais de jeunes cellules conjonctives? Faut-il, au contraire, englober les leucocytes, le tissu conjonctif, les endothéliums sous le nom de tissu conjonctivo-vasculaire, et admettre

la proche parenté de tous ces éléments ainsi que la possibilité d'une transformation réciproque? L'anatomie pathologique prononcera.

Nous ne pouvons non plus étudier ici la constitution de certaines inflammations chroniques spéciales, telles que le *tubercule*, la *gomme*, etc.

Quant à la *suppuration* et à la *gangrène*, qu'on devrait appeler plutôt des complications que des terminaisons de l'inflammation, elles méritent ici même une étude détaillée.

I. — SUPPURATION

Généralités sur le pus et la suppuration. — Définition. — L'inflammation peut se terminer par *suppuration*; le foyer inflammatoire peut s'infiltrer de *pus*, lequel se collecte en masses plus ou moins considérables allant de l'*abcès miliaire* au vaste *phlegmon* disséquant. Le mécanisme de la suppuration est identique dans tous ces cas, si dissemblables en apparence.

Mais, avant de pénétrer dans le domaine de la *pyogenèse*, de faire l'histoire critique des doctrines qui ont présidé à l'évolution des idées sur ce point de pathologie générale, avant d'en esquisser une étude étiologique, pathogénique et physiologique, il est indispensable de préciser en quelques mots ce qu'est le pus et comment se définit la suppuration.

Caractères physiques du pus. — Le *pus* a des caractères physiques qu'on peut résumer ainsi, d'après Letulle. Un liquide est reconnu purulent quand il présente les caractères suivants : une opacité plus ou moins absolue, une couleur allant du blanc jaunâtre au jaune brun, au jaune verdâtre, une consistance crémeuse d'une onctuosité nullement visqueuse, une odeur fade, nauséeuse, une saveur douçâtre rarement saline. Ces caractères joints à une densité élevée (oscillant de 1,031 à 1,033) constituent un pus épais, homogène, qu'on dit phlegmoneux, bien lié ou de bonne nature. Inversement, le pus est séreux, mal lié, ou de mauvaise nature, lorsqu'il est formé par un liquide fluide, louche, rempli de grumeaux blanchâtres, flottant dans le sérum, avec un état glutineux peu marqué. Le pus ne se coagule pas.

Chacun de ces caractères varie suivant la cause pathogène, le terrain envahi, la médication employée (antiseptiques, etc.), l'apparition d'une maladie intercurrente [1].

Le caractère physique le plus variable est la coloration du pus. Le nombre des leucocytes, la présence de globules rouges font varier le pus du blanc gris, au jaune crème et jusqu'au rouge brun (pus sanglant). L'espèce ou la variété des microbes pathogènes influe aussi sur la couleur

[1] Le pus ainsi décrit est le pus humain; voy. plus loin, p. 516, les caractères de quelques pus animaux.

du pus : le staphylocoque pyogène blanc donne un ton lactescent, le doré un aspect jaune parfois très accusé; le bacille pyocyanique donne les suppurations bleues. A côté de ces causes bien connues de certaines colorations du pus, il faut avouer notre ignorance sur celles des tons verdâtres de certains abcès, de l'aspect glaireux et de la couleur verte des abcès cérébraux, des reflets rouillés ou même noirâtres des collections anciennes.

La consistance varie du pus sanieux (lochies fétides, pus gangreneux) au pus mastic des abcès tuberculeux. La densité oscille de 1,021 à 1,040.

L'odeur du pus de bonne nature est fade et a été comparée à celle du sperme; celle des abcès voisins des organes digestifs abdominaux est stercorale, fécaloïde; celle des collections développées autour des voies urinaires est ammoniacale. Le pus gangreneux a une odeur cadavérique. Les abcès amygdaliens ont une odeur repoussante. Enfin, les fermentations secondaires d'un abcès ouvert peuvent donner au pus une odeur sulfurée intolérable.

La quantité de pus varie naturellement beaucoup; l'abcès miliaire peut être microscopique; une plèvre ou un péritoine peuvent contenir des litres de pus.

Le pus contient souvent des corps étrangers tels que fragments d'étoffe, balles, etc., ou résidus de l'organisme : séquestres osseux, débris tendineux, caillots, matières fécales, etc. Leur importance au point de vue du diagnostic de l'origine de l'abcès est capitale. Il en est de même du mélange du pus avec les liquides normaux tels que le lait, l'urine, la bile. Il y a enfin des *parasites* vivants du pus (l'hydatide du *Tænia echinococcus* par exemple) qui ont constitué des lésions d'appel pour la suppuration. Des grumeaux d'un certain volume peuvent être la cause même du pus : tels les grains jaunes du pus actinomycosique formés par le champignon pyogène : l'actinomycès. Nous ne parlons ici que des corps visibles à l'œil nu.

Tels sont les principaux caractères physiques du pus. Ils suffisent en général à le distinguer des *liquides pseudo-purulents*. Certains cas sont cependant embarrassants. Le cancer ulcéré laisse écouler une sanie puriforme qui n'est pas du pus; quelques endométrites engendrent un mucus blanchâtre pseudo-purulent; les épanchements chyliformes, les urines chyleuses ont souvent été confondus avec des collections purulentes. Letulle cite encore les collections puriformes contenues dans certains kystes ovariques, gorgées de cholestérine et de cristaux d'acides gras; les liquides stéatomateux renfermés dans quelques kystes sébacés : le liquide trouble et filant provenant de gommes syphilitiques, nullement suppurées; le contenu puriforme trouvé au centre des végétations globuleuses du cœur (faux abcès des cavités cardiaques); les liquides sanieux des caillots ramollis dans la thrombo-phlébite et la thrombo-artérite non suppuratives; le liquide des kystes hydatiques dégénérés, caséeux ou lactescents; certains liquides normaux de l'organisme rendus opaques à

l'autopsie par les épithéliums desquamés des glandes; les sucs de thymus, des amygdales, des ganglions lymphatiques.

Caractères histologiques du pus. — Les *caractères histologiques* du pus serviront à le différencier de ces liquides pseudo-purulents. Le microscope décèle dans un liquide dense et chargé de débris, dont nous étudierons plus loin la provenance, des corpuscules arrondis appelés *corpuscules du pus* et constituant sa caractéristique histologique. Ces corpuscules, excessivement nombreux, sont ronds, d'un blanc mat, granuleux, souvent opaques et alors manifestement graisseux (graisse finement semée dans l'épaisseur du protoplasma), ayant le plus souvent un ou deux noyaux visibles sans coloration ou par la simple action de l'acide acétique qui contracte le protoplasma, en détruit les granulations albuminoïdes et met en relief la substance nucléaire. Ils sont immobiles. Ces corpuscules ont donc tous les caractères des leucocytes morts; nous discuterons ultérieurement la question de savoir si tous ces corpuscules sont réellement des leucocytes; en tous cas, leurs caractères et leur abondance caractérisent le pus histologiquement.

Le microscope peut encore déceler un certain nombre de globules blancs encore vivants, capables de se mouvoir : leucocytes mono- ou polynucléaires, neutrophiles, très rarement éosinophiles, lymphocytes; il montre un grand nombre d'éléments embryonnaires facilement confondus avec les lymphocytes; il montre aussi des noyaux libérés de leurs cellules (leucocytes, cellules fixes, épithélium) et qu'on distingue difficilement des lymphocytes.

A côté des globules purulents (éléments morts), des leucocytes vivants, des noyaux libérés, l'observateur voit encore dans le pus des amas de détritus cellulaires agglomérés, en voie de dégénérescence graisseuse, difficilement colorables, accumulés autour d'un ou de plusieurs noyaux, véritables *corpuscules de Glüge*, de grosses cellules qui paraissent être des cellules fixes du tissu conjonctif décollées de leurs travées, des cellules endothéliales, des cellules adipeuses qui se vident de leur graisse. Le pus peut contenir des cellules spéciales telles que les cellules hépatiques, des globules rouges, des fibres élastiques, des fragments musculaires, des cristaux (cristaux d'acide gras, cholestérine, hématoïdine, etc.), des cellules cancéreuses, etc.

On peut faire sous le microscope une réaction des plus importantes pour le diagnostic du pus : on additionne le pus d'ammoniaque liquide. Celui-ci dilue les cellules blanches et les réduit en un magma gélatineux; les cellules blanches disparaissent donc sous le microscope laissant isolées les substances étrangères au protoplasma cellulaire. Le pus devient alors un liquide mucilagineux, transparent.

En dehors des cellules organiques ou des débris cellulaires, le microscope décèle encore des corps étrangers que l'examen direct ne pouvait apercevoir. Ce sont de fines poussières ou débris inorganiques; ce sont

le plus souvent des éléments de nature vivante. Les uns n'ont joué qu'un rôle secondaire, d'appel, dans la formation de l'abcès; ils sont, en réalité, des parasites du pus : l'hydatide du *tænia echinococcus* est le parasite animal le plus fréquemment noté dans les abcès, ses crochets sont caractéristiques; citons encore le *cysticerque ladrique*, la *filaire de Médine*, le *bilharzia hæmatobia*, l'*ankylostone duodénal*, l'*ascaride lombricoïde*, l'*oxyure vermiculaire*; des Protozoaires tels que le *paramœcium coli*, des *monades*, des *amibes* (abcès dysentériques), des *coccidies*. Certains de ces Protozoaires, spécialement les amibes, sont peut-être l'origine même du pus qui les baigne. Les végétaux parasites du pus sont représentés par des Champignons (*Achorion*, *Tricophyton*, *Microsporon furfur*, *Muguet*, *Aspergillus*, *Penicillum*, *Mucor mucedo* (Litzmann et Eichstaedt, etc.). L'*actinomycès* est un champignon directement pyogène.

Enfin, l'examen histologique du pus à l'aide des procédés de coloration établis par Koch, Ehrlich, Weigert, etc., montrera les différents microbes pathogènes qui ont entraîné la suppuration et qui fourmillent le plus souvent dans le pus. Cette méthode histologique d'examen direct sera complétée par la *culture* des microbes et l'*inoculation* de ces cultures. Nous renvoyons à l'étiologie pour l'étude de ces *microbes pyogènes*: rappelons simplement que certains microbes, le bacille du côlon entre autres, peuvent être de véritables parasites d'un pus déjà formé et ne pas en être l'origine, bien que pyogènes à leur heure.

Tels sont les caractères histologiques du pus résumés à grands traits: ils seront détaillés plus loin par Letulle; nous les avons énumérés pour faciliter la compréhension des discussions étiologiques et pathogéniques qui suivront.

Caractères chimiques du pus. — Terminons par les *caractères chimiques* du pus.

Recueilli dans un verre, le pus se sépare en deux couches : une supérieure liquide, le sérum; une inférieure composée de tous les éléments solides. Pour 1000 parties, on compte 710 à 854 parties de sérum et 170 à 290 de cellules purulentes humides (Letulle). Ces chiffres sont évidemment très variables.

Le pus est alcalin, parfois neutre, très rarement acide.

Le sérum est opalescent. Il est très complexe ainsi qu'en donne une idée le tableau suivant emprunté à Letulle.

COMPOSITION CHIMIQUE DU SÉRUM DU PUS

	Pour 1000.
1° Eau	957,00 à 970,00
2° Sels	5,64 à 14,47
Se décomposant en :	
Chlorure de sodium	5,11 à 4,70
Phosphate de soude	traces à 2,50

Phosphates terreux et ammoniaco-magnésiens. .	0,50	à	2,20
Sulfate et carbonate de soude et potasse	1,87	à	3,11
Sels de fer et de silice	0,16	à	0,96
Hydrogène phosphoré, carbonate et sulfhydrate d'ammoniaque (pus putride).	traces.		
3° Matières albuminoïdes (¹).	11,80	à	50,00
4° Amines acides	15,00	à	20,00
Leucine, tyrosine, principes extractifs analogues.	»		»
5° Corps gras :			
Graisses et savons	10,00	à	19,00
Cholestérine	3,50	à	12,00
Séroline (stercorine de Flint).	1,00	à	8,30
6° Leucomaïnes.	6,00	à	10,00
7° Ptomaïnes.	»		»
Alcaloïdes pigmentaires.	»		»
Cadavérine.	»		»
Spermine (tuberculose)	»		»
Cyphotoxine	»		»
Ptomaïne du staphylocoque pyogène, etc.. . . .	»		»
8° Ferments diastasiques, coagulants, etc.	»		»

Le tableau suivant, également emprunté à Letulle, donne l'analyse chimique de 100 parties de globules purulents.

COMPOSITION CHIMIQUE DES GLOBULES PURULENTS

		Pour 100.
1° Sels		1,845
Se décomposant en :		
Chlorure de sodium		0,435
Phosphate de chaux		0,205
Phosphate de magnésie.		0,113
Phosphate de fer		0,106
Acide phosphorique		0,916
2° Matières albuminoïdes.		13,762
3° Dérivés complexes des albuminoïdes :		
Nucléine.		34,257
Cérébrine		5,199
4° Corps gras :		
Graisses.		7,500
Cholestérine	7,283 à	7,400
5° Leucomaïnes, lécithine.		7,564
6° Matières extractives indéterminées.		4,433
7° Substances insolubles (membranes)		20,566
8° Glycogène (²)		»
9° Ferments		»

(¹) 40 à 50 pour 1000 de matières albuminoïdes révèlent une réaction énergique de l'organisme.

(²) Pour Hoppe-Seyler, le glycogène existerait dans les leucocytes vivants et disparaîtrait aussitôt après leur mort.

Remarquons, encore une fois, que le pus ne se coagule pas, qu'il ne renferme pas de fibrine; nous nous demanderons pourquoi.

Le pus contient des ferments solubles (Achalme).

Nous venons d'esquisser les principaux caractères du pus; il faut maintenant nous demander comment il se forme et quelle est sa destinée. Nous pourrons seulement alors chercher à le définir.

Formation et destinée du pus. — La *suppuration* débute toujours par un processus inflammatoire semblable à celui que nous avons antérieurement décrit; tout abcès a débuté par un foyer simplement enflammé. La seule condition qui distingue habituellement un foyer enflammé qui va suppurer est l'acuité et la limitation plus grande du processus; l'inflammation est circonscrite mais suraiguë; il y a une diapédèse exagérée en ce point précis (hyperdiapédèse). Les cellules fixes des tissus prennent également rapidement part à la réaction; tout se fait avec précipitation, pour ainsi dire.

Dès le début de cette invasion leucocytaire des tissus, ces derniers sont dissociés, dilacérés, bouleversés par les cellules blanches; cette dissection ne se voit pas dans les accumulations leucocytaires cependant considérables de la lymphadénie. En un mot, le tissu conjonctif est gorgé de cellules blanches de différentes origines (leucocytes, cellules embryonnaires). Ainsi s'accomplit le premier temps de la suppuration : il n'est que la réalisation du processus qui marque le début de toute inflammation, mais poussé au summum; la dilacération des tissus en est la conséquence. Le second temps caractérise définitivement la suppuration : il se produit une *nécrose rapide des éléments cellulaires avec liquéfaction des tissus*. Toute la charpente connective est effondrée; travées fibreuses, fibres élastiques, cellules fixes, vaisseaux capillaires sont disloqués, dissociés, en même temps que tous les éléments cellulaires du foyer sont frappés de mort. La plupart des cellules sont non seulement mortes, mais ont pour ainsi dire éclaté; leur protoplasma, leur substance nucléaire sont émiettés dans le magma purulent : elles ont été digérées, liquéfiées comme la charpente interstitielle. D'autres cellules ne sont pas ainsi pulvérisées, un grand nombre ont conservé une forme arrondie, un ou plusieurs noyaux colorables, un protoplasma non désagrégé quoique en voie de dégénérescence granulo-graisseuse; ce sont les *corpuscules purulents*.

Le pus est alors constitué par un amas d'éléments nécrosés flottant dans un liquide séreux. Ce dernier, outre l'eau et les sels transsudés, contient un magma composé de matières protéiques, de graisse, d'albuminoïdes divers, de nucléine pulvérulente, etc.

Ce pus est collecté dans la région dont la charpente est effondrée : il est contenu dans une cavité; l'*abcès* est formé. Quelles sont ses destinées?

A de très rares exceptions près, le pus ne se résorbe pas : quelquefois il s'enkyste comme un corps étranger : dans l'immense majorité des cas,

il cherche à fuser au dehors. Toujours, l'organisme cherche à se défendre et une zone réactionnelle considérable entoure l'abcès. Il s'établit une lutte entre le tissu conjonctivo-vasculaire d'une part et l'abcès de l'autre, ce dernier portant presque toujours en lui ses microbes pathogènes vivants et se multipliant.

Si les microbes sont actifs et que l'organisme se défende mal, le pus s'accroît d'heure en heure par la prolifération successive des germes pyogènes, l'apport incessant des leucocytes et la formation à la périphérie de nouveaux foyers nécrosiques. On dit alors que le pus *fuse* loin de l'abcès primitif.

Lorsque l'organisme est victorieux, la lésion se circonscrit, le pus s'enkyste et n'a plus qu'un but : se faire jour au dehors. L'organisme a donc édifié une barrière entre les tissus sains et l'abcès. Cette barrière s'appelle la *membrane pyogénique*; elle constitue le rempart contre l'invasion. C'est une espèce de membrane accidentelle, permettant les phénomènes d'osmose, résorbant continuellement les poisons nés dans l'abcès qui occasionneront les symptômes généraux de la suppuration, et déversant des liquides dans le sérum de l'abcès. Elle fournit aussi continuellement à l'abcès d'énormes quantités de globules blancs et en reprend un certain nombre. Au point de vue histologique, la membrane pyogénique est une jeune barrière connective, un tissu de granulation, résultat d'un travail hyperplasique excessif.

Le pus sera le plus souvent éliminé par le bistouri du chirurgien. Laissé à lui-même, il se fera jour au dehors malgré tous les obstacles, presque toujours vers la peau ou les muqueuses, parfois dans les cavités internes. L'anatomie et la physiologie nous rendent compte des trajets suivis par le pus pour se faire jour au dehors ; les raisons en sont multiples et ne peuvent être développées ici.

L'abcès est ouvert, le pus s'écoule. Une poche purulente peut fournir jusqu'à 500 grammes et plus de pus par vingt-quatre heures ; la membrane pyogénique est mise dans les conditions de la séreuse irritée de l'expérience de Cohnheim, elle est le siège d'une abondante diapédèse.

La *cicatrisation* s'effectuera progressivement par soudure des bourgeons charnus nés du fond de la poche, par adhérence des parois ; la poche s'obstrue ; le tissu cicatriciel se recouvre de couches épidermiques ; l'abcès est cicatrisé. Lorsque les délabrements de la suppuration auront été trop considérables, ou la suppuration trop prolongée, le tissu de cicatrice engendrera souvent des déformations, des rétractions, la *cicatrisation sera vicieuse*.

Telle est la destinée du pus.

Symptômes ou complications de la suppuration. — Pendant toutes les périodes de la suppuration, des *symptômes généraux* accompagnent le plus souvent la lésion locale. Il existe tous les intermédiaires entre le furoncle apyrétique, passant pour ainsi dire inaperçu, et le volumineux

phlegmon douloureux se compliquant de fièvre, de frissons, de vomissements, de diarrhée, d'asthénie, de délire. La *fièvre* de la suppuration a une courbe un peu spéciale; elle est élevée le soir et baisse considérablement le matin; le tracé thermométrique représente une série d'oscillations journalières en *clochers de cathédrale* et ne ressemble en rien aux tracés obtenus sur des typhiques, des pneumoniques, etc.

Il faut encore noter les accidents éloignés, tels que : dégénérescences amyloïdes et autres des viscères (foie, reins, etc.), qui compliquent les suppurations prolongées.

La leucocytose est intense pendant toute la durée de la suppuration.

Définition de la suppuration. — Nous définirons la suppuration : *une inflammation circonscrite et suraiguë s'accompagnant de liquéfaction des tissus et de nécrose des éléments cellulaires de la région enflammée.*

Histoire des travaux concernant la suppuration. — Nous ne reprendrons pas l'histoire des idées et des expérienees qui ont trait à l'inflammation en général. La plupart des travaux anciens sur l'inflammation avaient surtout en vue les lésions suppuratives. Il était universellement admis que tout excitant, même mécanique, capable de produire l'inflammation, pouvait faire naître la suppuration; celle-ci devait survenir toutes les fois que l'excitation était intense et de longue durée : en un mot, la suppuration n'avait rien de spécifique. Cette idée a été admise sans conteste jusqu'aux découvertes de ces vingt dernières années qui ont établi l'existence des microbes pyogènes. Lorsque les cellules diapédésées étaient en trop grand nombre dans un foyer, la mort frappait la plupart d'entre elles par le simple fait de leur abondance, le pus était constitué.

La question de l'origine du pus a suscité les mêmes controverses que celle de l'origine des globules blancs inflammatoires. Nous laisserons complètement de côté les discussions antérieures à la connaissance de la composition histologique du pus. Pour Rokitansky, Vogel, Robin, le globule purulent se formait de toutes pièces dans un exsudat amorphe. L'exsudat provenait directement du plasma sanguin, les cellules y naissaient par génération spontanée; l'abondance de cette production cellulaire entraînait la mort d'un grand nombre d'éléments, la suppuration en était la conséquence. Des expériences appuyaient cette théorie : Lebert avait étudié sur lui-même la sérosité du vésicatoire, Legros et Onimus avaient opéré sur des animaux. On prenait de la sérosité de vésicatoire, on l'enfermait dans une vessie de baudruche et on déposait celle-ci dans une plaie humaine ou dans le péritoine d'un lapin; la sérosité se remplissait d'éléments cellulaires. Lortet a réfuté les conclusions tirées de ces expériences en montrant que les cellules viennent du dehors et pénètrent dans la vessie à l'aide de leurs mouvements amiboïdes. Nous ne nous attarderons pas à discuter cette théorie du blastème qui repose sur la génération spontanée des cellules et que personne ne défend plus aujourd'hui.

C'est Virchow, dont nous avons déjà résumé les travaux et rappelé l'axiome : *Omnis cellula e cellula*, qui imposa la doctrine de la formation du pus par prolifération des cellules déjà existantes. Le pus résulte alors de la multiplication des cellules fixes des tissus et de la dissolution de la substance intercellulaire, la mort venant frapper un grand nombre de cellules nouvellement formées. La théorie de Virchow, sur le rôle des cellules fixes dans la formation des globules purulents, a été un moment rejetée dans l'oubli par celle de Cohnheim; aujourd'hui, on est d'accord pour lui reconnaître une part de vérité ; les cellules fixes jouent leur rôle dans la genèse des cellules purulentes; elles n'en sont pas la seule origine.

Cohnheim, avec sa fameuse expérience et sa théorie rapidement classique de la diapédèse, devait momentanément renverser la doctrine de Virchow et expliquer l'existence des corpuscules cellulaires dans le pus par l'exode des globules blancs du sang; pour lui, le corpuscule purulent n'était autre qu'une cellule mobile, amiboïde, frappée de mort; les cellules fixes ne prenaient aucune part au phénomène. Nous avons déjà longuement expliqué et discuté l'expérience et les idées de Cohnheim (page 449).

Augustin Waller, en 1846, vingt ans avant Cohnheim, avait déjà vu le passage des globules blancs à travers les capillaires de la langue de la grenouille et signalé l'identité des globules du pus avec ceux du mucus et des globules blancs du sang. Mais ces travaux étaient oubliés en 1867, lorsque Cohnheim institua la théorie de la diapédèse. A Cohnheim revient certainement le grand honneur d'avoir montré l'origine de l'immense majorité des globules du pus; il eut, comme Virchow, le tort d'être trop exclusif et de ne pas voir le rôle des cellules fixes dans la formation du pus. Chacun d'eux avait vu une part de vérité, celle de Cohnheim étant la principale.

Les noms des observateurs modernes qui ont approfondi l'étude histologique du pus reviendront sous la plume de Letulle, à propos de l'anatomie pathologique de l'inflammation.

Nous nous intéressons plus spécialement aux questions d'étiologie, de pathologie, de physiologie pathologique ; le nombre des travaux parus sur ce sujet, depuis quinze ans, est tellement considérable que nous serons obligé de nous en tenir aux plus saillants.

Nous l'avons dit, la suppuration était considérée, il y a quelques années à peine, comme une terminaison naturelle de toute inflammation un peu intense; la suppuration était même recherchée par le chirurgien, c'était la suppuration *de bonne nature* opposée aux suppurations compliquées, putrides, etc. *de mauvaise nature*. La spécificité de la suppuration s'est peu à peu établie, à l'aide d'expériences nombreuses; il y a des causes pyogènes qui rentrent évidemment dans la grande classe des causes inflammatoires, mais toute cause inflammatoire n'est pas fatalement pyogène; la suppuration est un processus

spécifique. Le chirurgien l'évite avec soin; c'est une terminaison malheureuse de l'inflammation.

Les premières expériences qui tendent à démontrer la spécificité de la suppuration remontent à 1808 ([1]); elles ont été poursuivies jusqu'en 1822, par Gaspard, qui les a publiées dans le *Journal de Magendie*. Gaspard injecte du pus dans le péritoine, dans la plèvre du chien, et observe des effets phlogogènes; il l'injecte ensuite dans le tissu conjonctif pectoral du chien et voit des effets non seulement phlogogènes, mais pyogènes; la tumeur inflammatoire s'étant terminée par un abcès. Gaspard a aussi étudié les effets des substances putrides sur l'économie animale en injectant le pus dans le système veineux. Otto Weber, de 1864 à 1865, Billroth, de 1865 à 1866, confirment les assertions de Gaspard sur les effets phlogogènes et pyogènes du pus introduit dans le tissu conjonctif. Billroth distingue même les effets pyogènes de pus différents provenant soit d'abcès chauds, soit d'abcès froids. Ces auteurs avaient en somme démontré que le pus engendre le pus et non une inflammation banale.

En 1872, se placent les expériences de Chauveau ([2]). Elles ont été faites avec un soin tout particulier pour déterminer l'action directe du pus bien pur sur le tissu conjonctif sous-cutané. Chauveau n'employa que du pus provenant d'abcès aigus clos, non exposé à l'air, ayant l'odeur fade du pus de bonne nature; en un mot: du pus récent et non contaminé. Un tel pus contient un assez grand nombre de globules encore doués de mouvements amiboïdes et présente une certaine coagulabilité. Chauveau s'appliqua ensuite à débarrasser le pus des particules grossières pouvant être accusées d'agir comme corps étrangers; pour cela, le pus était passé à travers un tamis formé de plusieurs doubles de toile fine, opération facilitée par addition immédiate d'une certaine quantité d'eau salée. Pour se rendre compte des différences d'activité de chaque pus, la dose injectée était faible et progressivement graduée. Le mode d'introduction était tel que le traumatisme fut réduit au minimum. Les résultats obtenus par Chauveau furent les suivants : 1 centimètre cube de liquide, formé de deux tiers d'eau et de un tiers de pus, déterminait, en cinq jours, chez le cheval, des abcès circonscrits fluctuants contenant 6 à 8 centimètres cubes de pus. Plusieurs abcès semblables pouvaient être obtenus simultanément sur le même animal. En inoculant en série le pus ainsi formé, on arrivait aux mêmes résultats. Le pus engendre donc le pus par lui-même. Chauveau a tenu alors à démontrer que les abcès observés chez le cheval ne pouvaient pas tenir à l'insertion simple d'une humeur organique quelconque; il a injecté, dans le tissu conjonctif, du sang frais puisé dans la jugulaire, du suc extrait de ganglions lymphatiques sains; deux jours après l'injection, il n'en restait aucune trace. La propriété pyogène

(1) Gaspard, *Journal de Magendie*, 1822, 1824.
(2) Chauveau, Recherches sur les agents phlogogènes des humeurs inflammatoires au point de vue de la discussion sur l'existence d'un poison pyémique spécial. *Lyon médical*, 7 juillet 1872, p. 292.

appartient donc bien au pus lui-même et n'appartient qu'à lui seul. Elle est proportionnelle à la quantité de pus injectée; une dilution forte ne donne plus qu'une lésion inflammatoire qui se résout. La spécificité de la suppuration est encore établie par ce fait que l'intensité du processus pyogène est en rapport avec celle de l'accident phlegmoneux, qui a donné naissance au pus employé.

Après avoir démontré que la propriété pyogène est spécifique et appartient au pus, Chauveau rechercha dans quelle partie du pus réside cette propriété. Est-ce dans le sérum, est-ce dans les particules solides? Il avait eu des précurseurs dans cette voie. D'Arcet, en 1842, s'occupant des accidents qu'entraîne l'introduction du pus dans le système vasculaire, est le premier qui ait songé à séparer les éléments solides et liquides du pus. Il crut voir la partie liquide engendrer les phénomènes généraux, et les solides, causer l'accident local. En 1845, Lebert emploie la filtration pour savoir si les principes toxiques du pus résident dans le sérum ou dans les globules. La filtration étant fatalement imparfaite, il conclut à la toxicité des deux parties. Sédillot (1849) tente, comme d'Arcet, la séparation, et attribue l'activité aux globules; malheureusement, les injections étaient intravasculaires, et les effets obtenus furent mis plus tard sur le compte de l'embolie. Billroth (1865) conclut à la nature moléculaire des agents phlogogènes, plutôt par une vue de l'esprit que d'après ses expériences par trop défectueuses. Il ne se préoccupe pas de séparer entièrement la sérosité des globules, il se borne à injecter des pus plus ou moins riches en corpuscules.

En 1866, Otto Weber filtre sur papier l'épanchement purulent d'une pleurésie et ne croit pas la présence des globules absolument nécessaire à la production des effets pyogènes; mais il reconnaît lui-même la faiblesse de sa technique. Frese, en 1866, travaille dans la même direction et conclut à l'activité du sérum.

Tel était l'état de la question, lorsque Chauveau entreprit ses expériences; il était impossible de tabler sur aucun résultat positif. On supposait simplement que la cause de l'activité spéciale du pus résidait principalement dans les éléments solides. Il importait d'instituer une technique nouvelle visant particulièrement l'étude des effets produits par le pus injecté dans le tissu conjonctif.

Quelques années auparavant, Chauveau avait recherché la cause intime de la virulence en se servant du vaccin, de la clavelée et de la morve, et avait démontré qu'elle résidait dans de fins éléments corpusculaires. Il transporta sa méthode de recherche, inspirée des expériences de Spallanzani sur la nature du principe fécondant du sperme, à l'isolement des éléments pyogènes du pus. Cette méthode consistait en décantations et lavages successifs, qui fournissent, en six à huit heures, des corpuscules isolés, le sérum étant sacrifié; mais elle consistait surtout en repos du pus dans une haute éprouvette, décantation et filtration du liquide décanté et étendu à travers 8 à 10 doubles de papier Berzélius. On

obtient ainsi le sérum étendu d'eau. Ayant injecté la partie séreuse de 6 pus qui, introduits complets, produisaient un pus, Chauveau n'obtint jamais d'abcès, et deux fois seulement un léger empâtement œdémateux; au contraire, les éléments corpusculaires injectés engendraient les mêmes effets que le pus complet. Chauveau put donc conclure que le pus privé de la plus grande partie de ses éléments solides, n'est pas pyogène, tandis que ceux-ci, complètement privés de sérum par des lavages successifs, ont les mêmes propriétés que le pus complet. La virulence spécifique du pus réside donc dans ses particules solides.

Les expériences de Chauveau, étant donnée l'époque où elles ont été faites, étaient extrêmement remarquables et complétaient heureusement celles du même auteur sur la nature de la virulence. Elles constituaient un réel progrès et ajoutaient tout un chapitre à nos connaissances antérieures; elles ne pouvaient aller au delà ni nous dévoiler rien de plus. En les examinant, cependant, à l'aide d'autres données expérimentales, on pouvait déjà en déduire que la propriété pyogène réside dans des corpuscules solides qui ne sont pas les corpuscules du pus. En effet : 1° les leucocytes morts provenant d'un ganglion lymphatique ne sont pas pyogènes; 2° les globules purulents des abcès froids (Billroth, Chauveau) n'engendrent pas de suppuration; 3° les humeurs qui renferment des globules purulents et des leucocytes ne sont pas toujours pyogènes. La propriété pyogène n'appartient donc pas à ces éléments communs à tous les pus, mais doit résider dans des corpuscules surajoutés. Ce sont ces corpuscules surajoutés qui sont spécifiques.

On se mit donc, à partir de 1872, à rechercher les éléments corpusculaires spécifiques des humeurs purulentes.

Depuis 1864, la panspermie avait définitivement triomphé avec Pasteur. Les chirurgiens, convaincus de la présence des germes dans l'air, songent à en préserver les plaies des malades, à empêcher la suppuration : les pansements de Lister, de A. Guérin, tendent vers ce but. Les expérimentateurs recherchent les germes pyogènes. Klebs, le premier, en 1872, parle d'un microsporon (*Microsporon septicum*) qui engendrerait toute suppuration. La même année, Hueter l'attribue à des monades qui, venues de l'air, infectent l'organisme. Bergeron, en 1875, voit des vibrions dans des pus d'abcès chauds.

Toutes ces constatations ne prouvaient pas définitivement la nature animée des corpuscules pyogènes; Pasteur apporta cette démonstration rigoureuse le 30 avril 1878 [1]. De cette communication date réellement la théorie microbienne de la suppuration.

Pasteur avait trouvé dans les eaux de Paris un microbe court, incurvé, mobile, puis immobile et s'étranglant en son milieu, aérobie et anaérobie, qui, inoculé sous la peau du lapin, produisait un abcès local ou même de

[1] Pasteur, La théorie des germes et son application à la médecine et à la chirurgie. *Bull. de l'Acad. de médecine*, 30 avril 1878.

la pyémie. Ce microbe se retrouvait dans les lésions, se cultivait et s'inoculait ainsi positivement en séries. Pasteur et Duclaux l'appelèrent : *vibrion pyogène*; il s'agissait probablement d'un petit bacille. Ce microbe a été retrouvé par Toussaint, à Toulouse; depuis il a été peu étudié.

A partir de la découverte de Pasteur, les recherches microbiologiques se multiplient prodigieusement. Kocher (1879) trouve toujours des bacilles dans le pus des abcès; Koch arrive aux mêmes résultats. Enfin (1880), Pasteur entreprend l'étude du furoncle et du pus d'ostéomyélite, et trouve, dans ces deux cas, des microbes ponctiformes réunis par deux, par quatre, ou associés en amas. Le microbe inoculé au lapin produit un abcès. Non seulement la spécificité des corpuscules du pus était établie, mais il apparaissait que le même agent peut produire des accidents pyogènes variés (le furoncle et l'ostéomyélite), suivant le tissu envahi. Le mot de Pasteur : *l'ostéomyélite est le furoncle des os*, souleva une incrédulité moqueuse à l'Académie de médecine.

A la même époque (1880), Doléris étudiait le pus de la fièvre puerpérale et trouvait un microbe également ponctiforme mais formant de longs chapelets. Il le cultivait, mais les inoculations furent infructueuses.

On venait ainsi de cultiver, en France, deux des principaux microbes pyogènes : le *staphylocoque pyogène* et le *streptocoque pyogène*.

Ogston (1880-81) trouve des microbes dans 69 cas de suppuration aiguë et les groupe autour de deux types qu'il baptise : staphylocoques et streptocoques. Rosenbach (1884) combinant l'examen microscopique, la culture et l'inoculation, se servant surtout des cultures sur milieux solides, fait un travail d'importance capitale sur les microbes pyogènes (1). Il trouve des microbes dans tous les pus examinés, il les cultive et les retrouve pyogènes. Les noms adoptés par Rosenbach sont restés classiques : *staphylococcus pyogenes aureus* et *albus*, *streptococcus pyogenes*, *micrococcus pyogenes tenuis*.

Les découvertes précédentes furent rapidement confirmées par Lowenberg, Passet, Krause, Garré, Cheyne, Cornil, Hoffa, Doyen, de Christmas, etc., etc. Passet décrit le *staphylococcus pyogenes citreus*. On se trouvait donc en présence d'un petit nombre d'espèces pyogènes qu'on retrouvait dans tous les pus. Hueter pouvait poser cet axiome : *pas de pus sans micro-organismes*, et Nægeli celui-ci : *les matières infectieuses doivent être organisées*.

Nous entrons maintenant en pleine période actuelle, et les travaux de ces dernières années seront analysés en détail dans les autres parties de cette description.

On découvre de nouvelles espèces pyogènes, on remarque que presque tous les microbes pathogènes peuvent devenir pyogènes dans certaines conditions, de même que les pyogènes peuvent engendrer des maladies

(1) Rosenbach, *Die Mikroorganismen der Wundinfectionskrankheiten des Menschen*. Wiesbaden, 1884.

[J. COURMONT.]

non suppuratives. La question de la pyogenèse se complique encore de l'existence, dans le pus, de microbes simples parasites tels que des chromogènes (*Bacillus pyocyaneus* [1], *Micrococcus cereus albus* et *cereus flavus* de Passet) ou des agents considérés comme pyogènes (*Bacillus coli*) et n'ayant cependant apparu que secondairement; il devient alors difficile de connaître le véritable microbe auteur de l'abcès. La difficulté est encore plus grande quand le pus paraît complètement dépourvu de microbes. L'étiologie de la pyogenèse, si simple au début, se complique à mesure qu'on l'approfondit; suivant la règle générale qui régit l'histoire des découvertes biologiques.

On reproduit toutes les lésions suppurées en inoculant des cultures pures par différentes voies, chez des espèces animales bien choisies et placées dans des conditions déterminées. On apprend à tenir compte du nombre et de la virulence des pyogènes, on s'inquiète des conditions inhérentes à l'organisme récepteur qui favorisent ou entravent la suppuration.

La pathogénie de la pyogenèse préoccupe vivement les esprits. Uskoff, Councilmann, Straus, Grawitz et de Bary, de Christmas, Steinhaus, Rosenbach et tant d'autres font du *pus amicrobien*, avec des substances chimiques : découverte capitale dans l'histoire de la pyogenèse. On extrait alors des cultures des pyogènes des substances solubles pyogènes (de Christmas, etc.). Toute pyogenèse est ainsi ramenée à une réaction organique vis-à-vis de substances chimiques spéciales, les toxines pyogènes.

On trouvera dans la volumineuse thèse de Lemière [2] tous les renseignements bibliographiques sur les travaux parus à propos de la suppuration de 1859 à 1892.

Étiologie. — Nous venons de voir quelle évolution ont suivie depuis trente ans les idées de ceux qui ont étudié la pyogenèse. Nous allons résumer maintenant les vérités considérées comme actuellement acquises sur l'étiologie de la suppuration, sans préoccupation d'ordre historique.

Toute suppuration spontanée est-elle microbienne? — La première question étiologique qui se pose est de savoir si toute suppuration *spontanée*, c'est-à-dire observée cliniquement, non produite artificiellement, est d'origine microbienne. Lors des premières recherches de Pasteur, de Ogston, de Rosenbach, Passet, Krause, Doyen, de Christmas, etc., la réponse était facile : on avait patiemment et consciencieusement examiné le pus de plusieurs centaines de foyers purulents divers et on y avait toujours trouvé des microbes, l'abcès froid lui-même avait ultérieurement été démontré microbien; toute suppuration était le fait d'une infection microbienne. La découverte des suppurations expérimentales par substances chimiques devait bientôt faire modifier l'affirmation en celle-ci :

(1) Le bacille pyocyanique est tantôt un simple parasite du pus, tantôt le microbe causal du pus.

(2) LEMIÈRE, De la suppuration. *Thèse de Lille*, 1891.

toute suppuration *spontanée* est microbienne. Mais depuis quelque temps, on a observé des abcès sans microbes apparents, surtout parmi les abcès du foie (Talamon, Peyrot, Gilbert et Girode, etc.); bien plus, on a vu des microbes pyogènes et spécialement le *Bacillus coli* envahir secondairement des abcès stériles quelques jours auparavant (Veillon et Jayle). On s'est alors demandé si ces abcès n'étaient pas le fait d'êtres non microbiens, tels que les amibes (amibes de la dysenterie — Kartulis) ou si des substances chimiques, d'origine microbienne ou autre, s'accumulant en certains points de l'organisme (dans le foie notamment qui est, comme on le sait, un transformateur ou retenteur de poisons), ne pouvaient réaliser spontanément la pyogenèse, comme la seringue de l'expérimentateur introduisant une substance chimique sous la peau d'un animal. On s'est demandé, enfin, puisqu'un pus, aseptique aujourd'hui, peut demain contenir du *Bacillus coli*, si beaucoup d'abcès abdominaux, soi-disant microbiens, n'étaient pas des abcès originellement aseptiques, envahis secondairement par un hôte habituel de nos cavités : tel le *Bacillus coli*. On a pensé, enfin, qu'un abcès microbien pouvait subsister et même s'accroître après la mort du microbe producteur, grâce aux toxines mises en liberté par les cadavres microbiens; l'examen et la culture ne peuvent alors déceler le micro-organisme; l'abcès est cependant microbien. Telles sont les hypothèses qui ont été faites pour expliquer la stérilité de certains abcès, plus spécialement hépatiques. Il est malaisé de conclure. Certes la production spontanée d'abcès non microbiens est possible puisque l'expérimentation l'a réalisée; rien ne démontre qu'elle existe. D'autre part, un microbe pyogène peut ne pas se cultiver sur les milieux artificiels que nous employons ou ne pas se colorer par nos méthodes; il n'y a pas longtemps qu'un abcès froid tuberculeux aurait passé pour stérile. La seule chose bien certaine est qu'un abcès voisin d'une cavité naturelle, un abcès du foie, par exemple, n'est pas forcément engendré par le microbe, hôte naturel de nos cavités, qu'on y rencontre; ce dernier peut être un simple parasite; une grande prudence est de mise dans ces cas.

En présence de cette incertitude dans les conclusions à tirer actuellement de l'existence des abcès stériles, nous dirons simplement : l'immense majorité, sinon la totalité, des abcès spontanés est d'origine microbienne.

Microbes et champignons pyogènes. — Y a-t-il des microbes spécialement pyogènes? Quels sont-ils?

Au début des découvertes pastoriennes, alors que la spécificité microbienne était un dogme, alors qu'on ignorait les variabilités en intensité et surtout en qualité de la virulence, qu'on ne soupçonnait pas l'influence de la réceptivité du terrain, on admettait des microbes spécialement pyogènes. Aujourd'hui, nous savons qu'il n'y a pas de microbes véritablement pyogènes, c'est-à-dire produisant fatalement la suppuration, en ayant le monopole, et n'ayant pas d'autre action pathogène; *tout microbe peut devenir pyogène*. Les lois qui régissent l'apparition et la

disparition de la faculté pyogénique chez un microbe sont certainement multiples : nous les connaissons mal. Il en est une cependant que l'on doit mettre en relief; la suppuration s'obtient d'autant plus facilement, avec les microbes non habituellement pyogènes, que *le microbe est plus atténué* et *l'organisme plus résistant*. Un microbe qui devient accidentellement pyogène n'engendre jamais de vastes phlegmons, mais seulement une suppuration très discrète; sauf peut-être le bacille tuberculeux de Koch qui est l'agent de vastes abcès froids.

Si un microbe non pyogène peut le devenir, un des microbes presque constamment pyogènes peut, de son côté, être pathogène sans engendrer du pus. Citons comme exemples : le staphylocoque pyogène et le streptocoque pyogène qui sont, à eux deux, les auteurs des 9/10 des suppurations. Le staphylocoque est en outre l'agent pathogène de nombre d'endocardites, péricardites, phlébites, angines pseudo-membraneuses, bronchites, broncho-pneumonies, infections générales mal définies. Le streptocoque est, de même, l'agent de la septicémie puerpérale, de l'érysipèle, de plusieurs pleurésies séreuses, d'angines pseudo-membraneuses, de purpuras infectieux, de myélites infectieuses. Toutes ces affections peuvent se compliquer de suppuration à streptocoques, mais, d'autre part, elles entraînent souvent la mort du malade sans qu'on puisse trouver la moindre gouttelette de pus à l'autopsie.

Il n'existe donc pas de microbes dont l'action pathogène soit fatalement pyogénique, de même que la plupart des microbes, qui n'engendrent pas habituellement de pus, peuvent accidentellement produire un petit abcès.

Quels sont les *principaux microbes pyogènes*, c'est-à-dire les agents des vastes suppurations aiguës spontanées?

Nous ne nous occuperons pas de leurs caractères botaniques qui ont été traités dans le deuxième volume de cet ouvrage par G. Roux. Les propriétés de leurs produits solubles seront en partie étudiées plus loin.

Le *Staphylocoque pyogène* est surtout l'agent des suppurations superficielles, chirurgicales, c'est-à-dire de la plupart des phlegmons ou abcès sous-cutanés, des furoncles, des amygdalites phlegmoneuses; il est aussi celui de presque toutes les ostéomyélites, de nombreuses endocardites ulcéreuses, péritonites suppurées, otites et méningites suppurées; il peut enfin causer l'infection purulente. J'ai décrit la *Staphylococcie* dans le premier volume du *Traité de médecine* de Brouardel; on y trouvera tous les documents sur le microbe, ses effets expérimentaux sur les animaux et son rôle en pathologie humaine. Les effets sont identiques quelle que soit la variété de staphylocoque; nous avons en effet démontré, avec Rodet, que le staphylocoque pyogène constitue une espèce unique subdivisée en 3 variétés : dorée, blanche, citrine; les 2 premières étant les plus répandues.

Le *Streptocoque pyogène*[1] a un rôle peut-être plus considérable que

[1] F. Widal, Streptococcie, *Traité de médecine de Brouardel*, t. I.

le staphylocoque en pathologie humaine. Si on ne considère que es affections suppuratives, il paraît devoir céder le pas au staphylocoque.

En additionnant les statistiques de Zuckermann, Rosenbach, Ogston. Passet et quelques autres, on arrive au total de 495 abcès humains qui se divisent ainsi :

	Pour 100.
Staphylococcus pyogenes (aureus, citreus, albus)	71,00
Streptococcus pyogenes	16,00
Les deux réunis	5,5
Micrococcus pyogenes fœtidus, micrococcus tenuis, etc. . .	except.

La statistique de Karlinski donne un total de 200 suppurations très diverses :

Staphylococcus pyogenes aureus	82
— albus	55
citreus	7
Streptococcus pyogenes	45
Divers	11

Ces statistiques portent spécialement sur des suppurations superficielles, chirurgicales et le nombre des abcès à streptocoques grandirait considérablement si on ajoutait aux abcès sous-cutanés et osseux, les pleurésies, péricardites, péritonites, méningites suppurées, les abcès viscéraux où le streptocoque est incomparablement plus fréquent que le staphylocoque.

Le streptocoque pyogène des suppurations (Ogston, Rosenbach) est le même agent que le streptocoque de l'érysipèle (Fehleisen) ou de la septicémie puerpérale (Chauveau, Arloing, Widal). Il y a longtemps que Chauveau et Arloing ont montré qu'on pouvait, en injectant des streptocoques à différents états de virulence, produire à volonté sur le lapin de l'érysipèle par injection sous-cutanée, ou de la septicémie, ou encore de la pyohémie par injection intraveineuse. J'ai fait de l'ostéomyélite chez le lapin avec un streptocoque provenant d'un purpura mortel. Arloing et Chantre ont montré que le streptocoque est l'agent de l'infection purulente.

Les deux microbes précédents sont les pyogènes par excellence; ils sont les agents des 9/10 des suppurations aiguës.

Immédiatement après eux se placent le pneumocoque de Talamon-Fraenkel et le bacille du côlon.

Le *Pneumocoque*, agent de la pneumonie fibrineuse, est rarement pyogène dans le poumon, il l'est au contraire très fréquemment dans ses localisations extra-pulmonaires. Le pus pneumococcique est épais, blanc jaunâtre, visqueux. Le pneumocoque engendre des pleurésies purulentes, des arthrites et ostéites suppurées, des otites et méningites suppurées, des péritonites, parotidites, thyroïdites également suppurées. Les suppurations à pneumocoques sont, sauf l'importance de la localisation, moins dangereuses que les suppurations à staphylocoques et surtout à streptocoques.

Le *Bacillus coli* était considéré comme un vulgaire saprogène depuis sa découverte par Escherich, lorsque les travaux de l'École lyonnaise ont attiré l'attention sur son rôle pathogène ; le désir de confirmer ou de combattre les conclusions de Rodet et Roux a été tour à tour l'origine du nombre incroyable de travaux parus depuis huit ans sur le coli-bacille. On décrit actuellement une coli-bacillose [1]. Le coli-bacille est, suivant les cas, saprogène, septique, pyogène. Il est pyogène pour l'homme, le lapin, la souris, le cobaye. On le retrouve en clinique humaine comme l'agent des appendicites, des accidents de l'étranglement herniaire, du choléra nostras, de nombre de péritonites, d'angiocholites suppurées, d'abcès du cerveau, d'endocardites ulcérées, etc. ; il peut même engendrer des abcès périphériques. N'oublions pas qu'il est souvent le simple parasite d'abcès abdominaux. Le rôle du coli-bacille s'est encore considérablement étendu depuis qu'on a démontré l'identité de ce microbe avec : la bactérie pyogène urinaire de Clado, Albarran, Hallé (Kroggius, Rodet), avec le bacillus pyogenes fœtidus de Passet, le bacille napolitain d'Emmerich, le bacille des fèces de Brieger, le bacille dysentérique de Chantemesse et Widal.

Tels sont les 4 principaux microbes pyogènes des suppurations humaines aiguës. Parmi les agents dont l'action pathogène est essentiellement suppurative, citons encore le *Micrococcus pyogenes septicus* de Gaffky. Il cause, chez l'homme, certaines adénites suppurées, certains adéno-phlegmons dentaires, la suppuration des cavernes tuberculeuses, et même des abcès cutanés, ainsi que je l'ai observé. Il est expérimentalement pyogène pour la souris, le cobaye. On a décrit un grand nombre de variétés de ce microbe, en somme relativement rare dans les suppurations de l'homme.

Le *Micrococcus tetragenes* de Gaffky est l'agent de certains abcès sous-cutanés et de la suppuration des cavernes pulmonaires. Kiener et Duclert l'ont inoculé au cobaye pour étudier la marche des abcès. On consultera aussi les travaux de Bosc, P. Teissier, etc.

Le *Gonocoque* est encore un microbe essentiellement pyogène, qui paraît se localiser dans l'urèthre et produire des accidents éloignés par l'intermédiaire de ses toxines. Le *Bacille du chancre mou* est également pyogène. Nous en dirons autant des *microcoques des boutons de Biskra, d'Alep*, etc. Le *Micrococcus pyogenes tenuis* de Rosenbach est peut-être une variété de staphylocoque pyogène ; il produit chez l'homme des abcès locaux apyrétiques et certaines pleurésies purulentes. Le *Bacillus pyogenes fœtidus* n'est qu'une variété de coli-bacille. Le *Bacille pyocyanique* est pyogène pour l'homme et la souris.

Le *Bacille d'Eberth* peut être pyogène et causer non seulement des abcès profonds (méningites, pleurésies, péritonites, ostéomyélites), mais aussi des suppurations superficielles.

Le *Bacille de la peste* fait des bubons suppurés.

(1) GILBERT, Coli-bacillose. *Traité de médecine de Brouardel*, t. I.

Les microbes pyogènes sont très répandus autour de nous, ils nous assiègent. On a trouvé le staphylocoque dans l'air des salles d'hôpital (Ulmann, etc.), des villes (Lubbert), dans l'eau (Passet), dans la glace (Bolton), sur la peau, dans nos cavités naturelles, etc. Le streptocoque se trouve dans l'air des salles d'hôpital (Emmerich, Babès, Chatin), des rues (Fraenkel, Durante, etc.), dans le sol (Flügge), etc.

Citons sans nous y arrêter les 3 microbes de Miller (*Coccus gingivæ pyogenes*, *Bacterium gingivæ pyogenes*, *Bacillus pulpæ pyogenes*) avec lesquels on obtient des abcès chez la souris, un streptocoque trouvé par Cornil dans un abcès de l'amygdale, le *Streptococcus pyogenes malignus* de Flügge, le *Staphylococcus pyogenes florescens* de Babès, les bacilles saprogènes 2 et 3 de Rosenbach, le *Bacillus prodigiosus*, le *Micrococcus albus* et *cereus flavus* de Passet, etc.

Jetons maintenant un coup d'œil rapide sur les microbes qui n'engendrent la suppuration qu'à titre exceptionnel, au milieu de leurs autres effets pathogènes.

Le *Bacille tuberculeux de Koch* fait des abcès froids souvent très volumineux, des ostéomyélites, etc. Son action pyogène est un peu spéciale; il s'agit d'une nécrose particulière, caséifiante. Inoculé sous la peau du lapin, du cobaye il provoque des abcès locaux, même si on l'injecte mort (Koch). On a reproduit du pus avec les autres microbes tuberculeux (Zooglées, bacilles de Courmont, Charrin, Eberth, etc.).

Le *Pneumo-bacille encapsulé de Friedländer*, un instant délaissé à la suite de la découverte du pneumocoque, a son rôle en pathologie. Il peut donner un pus épais, glaireux. Outre des broncho-pneumonies très graves (Netter), il est quelquefois l'agent de certaines pleurésies purulentes bénignes (Netter, Letulle), d'angines.

Le *Bacille de la morve*, injecté dans le péritoine du cobaye mâle, produit une orchite suppurée. Celui du *choléra des poules*, injecté dans le tissu cellulaire du cobaye, engendre un abcès fertile dans lequel il conserve presque indéfiniment sa virulence. Le *Streptothrix du farcin du bœuf* cause chez le cobaye un énorme phlegmon suppuré (Nocard). Le *Leptothrix buccalis* peut faire suppurer la muqueuse conjonctivale. Le *Bacillus anthracis*, le *Bacterium Chauvæi* (charbon symptomatique) très atténués ou injectés à des animaux vaccinés produisent un petit abcès local.

La classe des microbes pathogènes, non habituellement pyogènes mais pouvant le devenir, est d'ailleurs toujours ouverte. Il n'y a même pas de raison pour que tout microbe ne puisse devenir pyogène.

Les *champignons* peuvent être pyogènes. L'*Actinomyces* engendre chez le bœuf, chez l'homme[1], le cheval, le porc, de vastes collections purulentes dont le pus contient les grains jaunes caractéristiques.

[1] L'actinomycose humaine n'est pas aussi rare en France qu'on l'avait cru. Voir le *Traité de l'actinomycose humaine* de Poncet et Bérard, 1898. Masson.

Le champignon du *muguet* est parfois pyogène (Grasset). L'*Aspergillus fumigatus*, si pathogène pour le pigeon, peut engendrer chez l'homme des ulcérations caverneuses avec gangrène pulmonaire et suppuration (Virchow, Laulanié etc.).

Conditions qui favorisent ou entravent la pyogenèse. — Après avoir rappelé les noms des microbes pathogènes capables de créer la pyogenèse, et avant de rechercher au moyen de quel mécanisme ils le font, étudions les conditions dans lesquelles la pyogenèse s'effectue le plus facilement.

Il y a d'abord un facteur important qui réside dans le *nombre* des microbes introduits dans un organisme. Tout expérimentateur sait qu'on peut, avec une culture donnée de staphylocoque pyogène, injectée dans le sang de plusieurs lapins, produire chez cet animal, suivant la dose employée, soit un simple malaise passager, soit des accidents lointains non suppurés (paralysies, néphrites), soit de la suppuration articulaire, soit des abcès rénaux, soit enfin une inflammation suraiguë non suppurée; dans le tissu conjonctif deux ou trois gouttes de culture en bouillon de staphylocoques ne produisent qu'une tumeur inflammatoire curable : un à deux centimètres cubes engendrent un abcès. Chauveau et Arloing ont fait de même avec le streptocoque pyogène.

Watson-Cheyne a cherché à exprimer cette vérité par des chiffres; il dit qu'il faut 250 000 000 de cocci pour obtenir un abcès sous-cutané chez le lapin. En employant le *Proteus vulgaris* il n'a pas eu d'accidents chez le lapin ou le cobaye avec moins de 8 000 000 de microbes, tandis que 8 000 000 ont provoqué un petit abcès, et 56 000 000 une vaste suppuration avec mort de l'animal en six semaines; 225 000 000 ont causé la mort en vingt-quatre heures. Bujwid admet qu'il faut 100 000 000 de staphylocoques pour produire un abcès chez la souris et 1 000 000 000 pour faire suppurer le lapin et le rat.

Ces chiffres n'ont naturellement rien d'absolu, mais ils mettent en relief cette importance du nombre des microbes dans l'acte de la pyogenèse. Ce nombre différera d'ailleurs beaucoup suivant la *porte d'entrée* employée. Voici quelques chiffres dus à Herman et se rapportant à l'inoculation du staphylocoque pyogène au lapin. Le péritoine supporte des doses de culture 20 fois plus fortes qu'un autre organe sans suppurer; le tissu cellulaire sous-cutané se place en deuxième ligne, il faut 500 millions de cocci (0,75 à 1 centimètre cube) pour y produire un abcès. Puis viennent l'arachnoïde, la plèvre ($0^{cc},25$), le sang veineux (1 ou 2 gouttes), enfin la chambre antérieure qui suppure avec une quantité de cocci 8 600 fois moindre que celle nécessaire pour le tissu sous-cutané. Cette notion que le nombre de microbes inoculés a son importance est classique depuis les travaux de Chauveau et s'explique très bien aujourd'hui. Ce qui fait la maladie, a dit Bouchard, ce n'est pas la rencontre fortuite d'un homme et d'un microbe; il y a lutte de part et d'autre. Le microbe attaque, l'organisme se défend; un grand nombre de microbes comme une foule de cellules succombent dans la bataille; la victoire restera aux survivants.

Il est ainsi facile de comprendre pourquoi plusieurs millions de combattants produiront un abcès là où un million succomberaient avant toute suppuration.

Si le nombre des microbes nécessaire à la suppuration varie suivant le tissu attaqué, c'est-à-dire suivant les moyens de défense de chacun de ceux-ci, il variera encore suivant que l'organisme envahi sera réfractaire ou récepteur, vacciné ou prédisposé, mais il variera surtout suivant le degré de *virulence* de l'assaillant. L'expérience s'institue d'elle-même avec le staphylocoque pyogène qui s'atténue assez rapidement dans les laboratoires, si on ne renouvelle pas fréquemment ses cultures. Tel staphylocoque qui aura tué le lapin en huit jours avec abcès rénaux, à la dose de 2 gouttes injectées dans le sang, ne produira plus ces effets, trois ou quatre générations plus tard, qu'à la dose de 1 centimètre cube par exemple; il perdra enfin complètement sa propriété pyogène, et des doses énormes laisseront survivre l'animal ou le tueront à longue échéance avec des abcès péri-articulaires ou simplement des néphrites ou encore des accidents médullaires. C'est en injectant des streptocoques atténués, à une dose suffisante pour engendrer la suppuration avec des microbes virulents, que Roger a reproduit la myélite type Aran-Duchenne.

En résumé, lorsqu'un pyogène s'atténue, c'est en général sa propriété pyogène qui disparaît la première, puis ses effets généraux s'amoindrissent. Sa végétabilité subsiste en dernier lieu.

La localisation du processus pyogénique, son extension, sa généralisation dépendent beaucoup de la façon dont le microbe a pénétré dans l'organisme. Cliniquement, on peut dire que les pyogènes s'introduisent au point qui suppurera par trois modes différents : 1° par *effraction* très nette (piqûre anatomique), ou minime (tourniole, abcès gingival) ou à peu près nulle par pénétration à travers la peau ou une muqueuse qui paraît saine (furoncle); 2° *par progression le long des conduits naturels* (pyélo-néphrites, angiocholites et cholécystites suppurées, etc.); 3° par *embolisation* dans les vaisseaux sanguins ou lymphatiques (endocardite infectieuse, pyohémie, métastases, certaines éruptions furonculeuses).

Expérimentalement on a multiplié les *portes d'entrée*.

Orloff, en 1887, a poursuivi de très nombreux essais sur l'influence des portes d'entrée des pyogènes. Il a introduit du staphylocoque doré dans l'estomac, dans le duodenum, dans l'intestin grêle du lapin, du cobaye : en un mot, dans les *voies digestives*, avec ou sans injection préalable d'huile de croton, avec ou sans injection sous-cutanée d'une solution de colchique. Dans aucun cas l'animal ne fut incommodé; les ensemencements du sang pendant la vie ou après sacrifice de l'animal furent stériles. Orloff introduisit ensuite le staphylocoque dans *l'appareil respiratoire*, soit directement par la trachée, soit par cathétérisme des bronches, avec ou sans injection préalable de nitrate d'argent. L'introduction par la trachée dans un poumon sain donna 9 insuccès sur

12 cas et 3 morts avec hépatisation grise du poumon, pleurésie séro-purulente et staphylocoques dans le sang. L'introduction par cathétérisme des bronches ne donna que des insuccès. Les animaux, injectés vingt-quatre heures après cautérisation au nitrate d'argent, moururent tous entre vingt et quarante-huit heures, avec de l'œdème pulmonaire, de la pleurésie à staphylocoques, mais sans microbes dans le sang.

Pour bien s'assurer que le staphylocoque ne passait pas dans le sang, dans les expériences précédentes, Orloff fit une nouvelle série en produisant des fractures en des points éloignés, après avoir introduit des substances irritantes sous la peau ; aucun de ces traumatismes ne suppura.

Il faut conclure que le staphylocoque pénètre malaisément par les surfaces pulmonaires ou digestives; ce qui n'exclut pas la possibilité de ce mode d'infection.

Le moyen le plus sûr et le plus expéditif de produire l'infection pyogène est l'*injection intraveineuse*, déjà employée par Gaspard.

Becker (1883) injecte dans le sang du lapin des cultures de staphylocoque doré et fait une fracture; celle-ci suppure. Gangolphe (1884) répète cette expérience en inoculant du pus en nature. F. Krause (1884) obtient les mêmes résultats et fait en outre remarquer, le premier, les lésions qui surviennent chez l'animal non traumatisé : abcès des reins, petits abcès musculaires, épanchements articulaires séreux ou purulents, abcès osseux. C'est surtout Rodet ([1]) qui, en 1885, sans avoir eu connaissance du travail de Krause, fixa les résultats qu'on obtient par l'injection intraveineuse du staphylocoque. La lésion constante est une éruption d'abcès dans les deux reins. Il est probable que les toxines du staphylocoque altèrent rapidement les reins et créent des lésions d'appel, à moins que les staphylocoques n'agissent ainsi en cherchant à s'éliminer à travers le filtre rénal. On observe fréquemment aussi, mais non constamment, des abcès musculaires. Si on injecte trop de microbes ou des microbes trop virulents, on se trouve en présence d'une mort rapide sans lésions; si on injecte des microbes atténués, on a une mort très lente avec des arthrites suppurées. Toutes ces expériences ont été maintes fois reproduites.

Avec le streptocoque pyogène, la localisation des abcès est moins constante; elle est rare sur le rein.

La voie sanguine est donc une voie d'inoculation très sûre des pyogènes.

L'injection dans le *tissu conjonctif sous-cutané* est, malgré les apparences, un fort médiocre procédé pour avoir une infection pyogène à staphylocoques généralisée. Avec des doses considérables, on n'obtient rien, ou un abcès local, mais pas de lésions viscérales. Rodet a cependant vu quelques cas de lésions osseuses consécutives à une inoculation sous-cutanée. Il en est de même du streptocoque qui donne un érysipèle, parfois un petit abcès, presque jamais une infection générale.

([1]) Rodet, *Revue de chirurgie*, 1885.

L'injection dans le *péritoine* n'a donné que des résultats négatifs à Rodet, avec le staphylocoque; elle a souvent occasionné des infections rapides avec le streptocoque entre les mains de Chauveau et d'Arloing.

C'est le moment de rappeler les évaluations de Watson Cheyne, citées plus haut (page 508) sur le nombre de microbes qu'il faut pour produire du pus chez un animal suivant la porte d'entrée employée.

Duclaux et Heidenreich ont obtenu des résultats analogues aux précédents avec le microbe du clou de Biskra.

Les *lésions antérieures* ou *concomitantes* appellent la suppuration; Max Schuller, Becker, fracturent un membre, contusionnent une articulation chez l'animal injecté dans le sang : la fracture, l'articulation lésée suppurent. On sait, depuis les expériences de Chauveau, que la mortification des tissus favorise extraordinairement la suppuration. On injecte un bélier avec des pyogènes, puis on lui bistourne un testicule; ce testicule se nécrobiose et suppure, l'autre ne suppure pas.

Les *altérations du système nerveux* prédisposent à la suppuration du territoire correspondant. Le côté paralysé d'un hémiplégique suppure plus facilement que le côté sain. Les expériences de sections des nerfs sensitifs démontrent leur influence sur la suppuration de la région énervée (Charrin et Ruffer, Roger, Herman, Arloing, Kasporek). Schon a noté l'influence de la section des vagues sur les suppurations pulmonaires.

L'*âge du sujet* influe considérablement sur les localisations, grâce aux régions d'accroissement qui, chez le jeune animal, sont plus actives, plus congestionnées et par conséquent plus exposées à être envahies. L'expérience de Rodet est un modèle du genre. Le staphylocoque injecté dans le sang d'un gros lapin ne produit que des abcès viscéraux et respecte le squelette; introduit dans le système veineux d'un *jeune* lapin de deux mois, sans l'adjonction d'aucun traumatisme, il reproduit trait pour trait l'ostéomyélite aiguë juxta-épiphysaire des adolescents. J. Courmont et Jaboulay ont répété cette expérience avec le streptocoque pyogène et ont ainsi observé l'ostéomyélite expérimentale à streptocoques; Lannelongue et Achard ont fait de même.

La suppuration est donc influencée par le nombre des microbes introduits, leur virulence, mais aussi par la voie d'introduction, l'âge du sujet inoculé, les lésions concomitantes ou antérieures.

Il existe encore d'autres influences dépendant de l'organisme. Toutes les *espèces* n'ont pas la même aptitude à suppurer; elle est faible chez les oiseaux, le bœuf, la chèvre, plus marquée chez le chien, le porc, le mouton, le lapin, à son maximum chez le cheval; elle varie d'ailleurs pour une espèce donnée suivant le microbe inoculé. En pathologie humaine, ce facteur n'a naturellement aucune importance.

Si l'on ne considère qu'une espèce animale donnée, l'homme, par exemple, l'aptitude à suppurer variera suivant certaines conditions. Étudions d'abord les *causes pouvant favoriser la suppuration*. Le *surmenage*, le *refroidissement*, la *chaleur*, l'*inanition*, les *cachexies*

feront sentir leur influence néfaste. Mais ce sont surtout les *substances solubles microbiennes* qui modifieront la réceptivité d'un organisme. L'imprégnation par les produits des fermentations intestinales crée un milieu favorable à l'action pathogène du staphylocoque pyogène; Bouchard conseille l'antisepsie intestinale contre la furonculose. Les produits solubles du staphylocoque ont une action des plus remarquables à ce point de vue.

J'ai montré, avec Rodet ([1]), que ce pyogène fabrique dans ses bouillons de culture des substances solubles qui, injectées dans leur ensemble, *prédisposent* l'organisme du lapin à l'action de leur microbe producteur. Un lapin ainsi imprégné suppure avec un staphylocoque suffisamment atténué pour que le témoin survive indemne; il suppure plus vite et plus abondamment que le témoin, avec un staphylocoque normalement virulent. On peut donc prédisposer le lapin à l'action pyogène du staphylocoque. Ces modifications de la réceptivité se produisent lentement, mais sont durables; il y a aussi une action favorisante immédiate déjà vue par Bouchard. Ces substances prédisposantes sont solubles dans l'alcool ([2]). La prédisposition ainsi obtenue est due à l'apparition d'un état *microbiophile* du sérum (J. Courmont) ([3]). Herman a signalé ces propriétés favorisantes des propriétés solubles du staphylocoque pyogène. Le streptocoque fabrique également des substances prédisposantes, et par le même mécanisme (Roger).

Une substance chimique non microbienne répandue dans un organisme peut également augmenter son aptitude à suppurer. Les expériences de Bujwid sont classiques. S'appuyant sur ce fait que les diabétiques suppurent avec une facilité étonnante ([4]), il a inoculé le staphylocoque pyogène associé de différentes façons au sucre de raisin et a nettement conclu à une action favorisante du sucre sur la suppuration. Karlinski, Ferraro ayant confirmé ces résultats, mais Grawitz et de Bary, Steinhaus, Herman les ayant contestés, j'ai fait reprendre la question à Nicolas ([5]). Voici les conclusions de ses expériences. L'addition du sucre de raisin à une culture de staphylocoque injectée sous la peau favorise la suppuration locale, mais diminue la virulence générale du microbe. L'injection du sucre dans le sang, pendant que le microbe est inoculé sous la peau, transforme l'abcès local en accidents locaux gangreneux; la virulence générale est diminuée. L'injection simultanée du microbe et du sucre dans le sang augmente l'intensité des lésions suppuratives et hâte la mort.

([1]) Rodet et J. Courmont, Substances solubles prédisposantes, fabriquées par le staphylocoque pyogène. *Soc. de biol.*, 4 mars 1891.

([2]) Rodet et J. Courmont, De l'existence simultanée dans les cultures du staphylocoque pyogène d'une substance vaccinante précipitable par l'alcool et d'une substance prédisposante soluble dans l'alcool. *Acad. des sciences*, 5 octobre 1891.

([3]) J. Courmont, Loco citato. *Congrès de Lyon*, 5 octobre 1894 et *Arch. de physiol.*, janvier 1895.

([4]) Charrin et Gley ont vu un chien, rendu diabétique par ablation du pancréas, succomber à des suppurations multiples, dues à quatre espèces microbiennes.

([5]) J. Nicolas, Influence de la glycose sur le pouvoir pyogène et la virulence générale du staphylocoque pyogène. *Arch. de méd. expérim.*, 1896, p. 552.

Il en est de même dans les cas où l'animal reçoit pendant plusieurs jours, avant et après l'inoculation virulente, des injections intraveineuses de sucre.

L'adjonction de certaines substances aux microbes, dans le point précis où l'inoculation a lieu, favorise singulièrement la suppuration. Grawitz a expérimenté à ce point de vue la soude caustique, la cantharidine, l'huile de croton, l'ammoniaque, l'essence de moutarde. Nous venons de relater les expériences de Bujwid, de Nicolas, sur les effets du mélange immédiat du sucre et du staphylocoque. Herman, après Bujwid, a vu les propriétés favorisantes de l'acide phénique et du sublimé vis-à-vis de la suppuration à staphylocoques.

On a aussi additionné avec succès les microbes pyogènes de substances analogues aux ferments : cadavérine (Grawitz, Fehleisen), produits solubles du *Bacillus prodigiosus* (Grawitz et de Bary), suc de tissu gangrené (Fehleisen), papaïne (Roger).

Il faut rapprocher ces actions favorisantes locales de celle de l'acide lactique qui, mélangé à une culture atténuée de vibrion septique ou de *Bacillus Chauvæi*, assure les effets pathogènes de ces microbes (Arloing). Elles s'expliquent aujourd'hui par des modifications chimiques des humeurs et par le trouble qu'elles apportent à l'action des leucocytes défenseurs de l'organisme; ce point a été développé ailleurs.

A côté des conditions qui prédisposent un organisme à la suppuration (et ce sont les plus nombreuses en clinique), il faut se demander s'il en est qui l'entravent. Existe-t-il, peut-on créer un *état vaccinal contre la pyogenèse*? Ce sujet, encore très obscur, est tout d'actualité. Cependant, dès 1884, Chauveau avait remarqué que les lapins, sur lesquels il avait provoqué des abcès avec des cultures issues du streptocoque puerpéral, résistaient bien aux inoculations ultérieures. Sous la direction d'Arloing, Truchot [1] observa plusieurs fois cette immunité chez les lapins qui avaient reçu des injections intra-péritonéales. En 1889, Holst inocula dans l'oreille des lapins du streptocoque pyogène de provenance humaine; 20 pour 100 de ces animaux ne montrèrent aucun accident; ceux qui, ayant suppuré, guérirent, présentèrent pendant plusieurs mois une immunité remarquable contre de nouvelles inoculations. Reichel (1891) remarque que les animaux infectés par le péritoine sont plus résistants à une nouvelle inoculation. Il injecte des doses minimes de staphylocoque à des animaux, et voit ceux-ci devenir réfractaires à des doses plus fortes qui les eussent tués s'ils n'avaient été déjà inoculés au préalable. Il obtient les mêmes résultats avec les cultures stérilisées. L'injection intra-péritonéale de ces cultures détermine une péritonite purulente et hémorragique chez des animaux vierges, et seulement quelques ecchymoses chez les sujets antérieurement inoculés. L'injection sous-cutanée pratiquée à 10 animaux préparés de même ne donna qu'un abcès, 4 fois une légère

(1) TRUCHOT, Étude expérimentale sur le virus de la septicémie puerpérale *Thèse de Lyon*, 1884, n° 219.

infiltration et 5 résultats négatifs. La durée de cette immunité n'était pas très longue.

Comment concilier ces faits avec les expériences de Rodet et J. Courmont sur le staphylocoque et de Roger sur le streptocoque, montrant que ces pyogènes sécrètent des produits prédisposants? Rodet et J. Courmont en ont donné l'explication dans un autre mémoire [1]. Les bouillons de culture où ont vécu les staphylocoques pyogènes sont prédisposants si on les injecte en totalité; mais ils contiennent en réalité un mélange de substances prédisposantes et de substances vaccinantes; seulement ces dernières sont masquées par l'effet prépondérant des premières. Pour les mettre en relief, il suffit de traiter la culture filtrée par l'alcool; les substances vaccinantes sont précipitées par l'alcool, tandis que les prédisposantes sont solubles; on peut alors vacciner des lapins en leur injectant le précipité alcoolique et en prédisposer d'autres en leur injectant, au contraire, l'extrait alcoolique. Cette découverte, qu'un microbe (dans le cas particulier, le plus répandu des pyogènes) peut sécréter à la fois un vaccin et une substance prédisposante, donne la clef de bien des contradictions. On comprend très bien que, suivant des conditions encore inconnues, un staphylocoque puisse sécréter plus abondamment soit l'une ou l'autre de ces deux substances et par conséquent tantôt vacciner et tantôt prédisposer en vue d'une infection ultérieure. Il est bien démontré, en tout cas, qu'on peut obtenir un vaccin contre le staphylocoque. Roger a vu également que le streptocoque pyogène fabrique un mélange de substances vaccinantes et de prédisposantes.

Le mécanisme de cette vaccination possible contre les pyogènes est le même pour les deux microbes; c'est la création d'un état bactéricide du sérum (streptocoque : Roger; staphylocoque : J. Courmont). Bonome a créé un sérum bactéricide contre le staphylocoque en injectant la substance contenue dans le pus de vieux abcès. Mosny a montré que le sérum des lapins vaccinés contre le staphylocoque était également antitoxique.

En résumé, la propriété pyogénique n'est l'apanage d'aucun microbe spécial, tout en appartenant plus particulièrement à un petit groupe d'espèces. Cette propriété pyogénique, pour un microbe donné, se manifeste suivant le nombre des agents inoculés, suivant leur virulence. Mais, à côté de ces influences qui dépendent du facteur : microbe, il ne faut pas méconnaître celles qui ressortent du facteur : organisme récepteur. La suppuration se produira ou non, se localisera en tel ou tel point, suivant l'espèce animale considérée, l'âge du sujet, la voie d'introduction du virus, la vaccination ou la prédisposition, l'état du système nerveux local, le traumatisme, la présence dans l'organisme de substances chimiques. C'est l'application particulière du grand principe que, dans toute infection, deux facteurs sont en présence : la graine et le terrain.

[1] Rodet et J. Courmont, Loco citato. *Acad. des sciences*, 5 octobre 1891.

Pathogénie. — L'étiologie de la suppuration ainsi esquissée, pénétrons plus avant dans la connaissance de ses causes, abordons la pathogénie. Sachant que la suppuration clinique est le résultat d'une infection, recherchons par quels moyens le microbe pyogène peut l'engendrer.

Suppuration amicrobienne. — Il nous faut, pour cela, établir d'abord, sur des bases inébranlables, qu'on peut faire artificiellement du pus avec des substances chimiques sans l'intervention d'un agent figuré, qu'il existe une *suppuration amicrobienne.*

Les expériences de Chauveau avaient démontré que la virulence du pus tenait à ses particules solides. L'insertion des corpuscules figurés du sang, des ganglions lymphatiques, voire même de poudres inertes ne produisait pas de pus. La pyogenèse était donc la conséquence de particules spécifiques. Ces déductions furent assez rapidement confirmées par la découverte et les inoculations du premier microbe pyogène de Pasteur, en 1878. Mais il faut ajouter que Pasteur prétendit faire également du pus en inoculant les cadavres de son microbe (tué à 110 degrés) ou simplement des poudres inertes stérilisées. Il pensait que les microbes morts agissaient comme corps étrangers. La question était donc assez embrouillée pour que certains esprits persistassent à considérer comme possible l'irritation pyogénique par de simples irritants liquides. Recklinghausen, à propos de la formation du pus dans la cornée, faisait remarquer que des antiseptiques, tels que l'acide phénique, le nitrate d'argent, créaient des suppurations, alors qu'ils auraient dû tuer les microbes. Tous ces faits contradictoires exigeaient des expériences précises.

Les premières n'apportèrent pas une grande clarté dans la question. Uskoff (1881), Orthmann (1882), Councilman (1883) prétendaient avoir produit des abcès chez le chien en lui injectant sous la peau de l'essence de térébenthine, du mercure ou de l'huile de croton stérilisée ; Straus (1883), Klemperer, Rujis, Scheuerlen, Knapp, Triconi, Zuckermann, Nathan, ayant répété les expériences des trois auteurs précédents, en infirmaient les conclusions et prétendaient qu'on ne peut faire du pus sans microbe. Il y avait eu faute d'asepsie. Councilman avait cependant une technique irréprochable ; il stérilisait par la chaleur ses substances dans une ampoule en verre fermée à la lampe, introduisait l'ampoule sous la peau de l'animal, ne la brisait qu'après cicatrisation de la plaie, et voyait l'abcès se produire. Les travaux suivants devaient donner la clef de ces contradictions. Il faut citer en première ligne le mémoire de Grawitz et de Bary (1), et rappeler les expériences confirmatives de Rosenbach (1888), de Kreibohm, de Christmas (2), de Janowski, de Steinhaus (1889).

Pour réussir dans la production du pus amicrobien, par injection de

(1) Grawitz et de Bary, Ueber die Ursachen der subcutanen Entzündung und Eiterung. *Virchow's Archiv*, 1887, Bd. CVII.

(2) De Christmas, Recherches expérimentales sur la suppuration. *Annales de l'Inst. Pasteur*, 1888, et Thèse de Paris, 1888.

substances chimiques stérilisées, il faut tenir compte d'une série de facteurs.

En premier lieu, l'*espèce animale* choisie a une grande importance; nous savons déjà qu'il en est de même lorsqu'on veut faire un abcès microbien. Rosenbach a justement reproché à ses prédécesseurs l'oubli de cette notion fondamentale en physiologie, qu'on doit répéter une expérience sur l'espèce animale où elle a réussi. On ne peut additionner des faits se rapportant indifféremment au chien, au lapin, au cobaye, et faire une moyenne. Steinhaus a fait la même remarque. Grawitz et de Bary (1888) ont vu, par exemple, que le chien suppure facilement avec des substances chimiques, tandis que le lapin et le cobaye ne donnent que des échecs. De Christmas a montré que le lapin suppurait, en effet, beaucoup plus difficilement que le chien, mais qu'on arrivait cependant à produire du pus amicrobien sur cet animal. Steinhaus, ayant fait 245 expériences avec un grand nombre de substances, confirme les conclusions de Christmas, et fait en outre du pus sur le chat sans l'intervention de microbes; il n'obtient chez le cobaye qu'une inflammation séro-fibrineuse. Jusqu'à présent, personne n'a réussi à faire suppurer le cobaye sans microbes, il suffira peut-être de trouver une substance qui convienne à son organisme pour y arriver. Lemière, ayant répété les expériences précédentes, conclut que la différence n'est pas aussi considérable entre le chien et le lapin qu'on a bien voulu le dire au point de vue de l'aptitude à suppurer sans microbes; seulement, le pus du lapin a des caractères spéciaux. Les abcès se forment très lentement et surtout ne se manifestent que tardivement par des signes extérieurs; il faut quelquefois attendre dix-sept jours. Ils sont assez difficiles à reconnaître à la palpation et se produisent à une certaine distance du point injecté; l'incision est souvent nécessaire pour les reconnaître. Ils se limitent vite et même s'enkystent et se résorbent en partie. Enfin, le pus du lapin (même microbien) est caséeux et ne ressemble pas à celui du chien, beaucoup plus liquide. Lemière estime donc que ceux qui ont nié la suppuration amicrobienne du lapin ont sacrifié trop tôt leurs animaux ou n'ont pas su les examiner. Tous ces détails expliquent bien les contradictions des premiers expérimentateurs.

Outre la question d'espèce, il faut s'inquiéter d'autres facteurs inhérents à des individus de même espèce. Grawitz et de Bary ont vu qu'il fallait trois fois moins de térébenthine pour produire un abcès chez un chien malade que chez un chien bien portant. On sait qu'il faut plus de substance pour faire suppurer le péritoine que le tissu conjonctif sous-cutané; le tissu cellulaire sous-cutané suppure plus facilement que le muscle; c'est pour cela qu'on fait aux syphilitiques les injections de mercure de préférence dans les masses musculaires.

Après le choix d'une espèce animale et de la région où devra se faire l'injection, il importe de choisir la *matière irritante*. Telle substance fait suppurer une espèce animale et en respecte une autre; bien plus, les

effets d'une substance se modifient en passant d'une espèce à l'autre. Il est impossible de prévoir la puissance pyogène d'un produit par la considération de ses propriétés irritantes ou caustiques. L'ammoniaque concentré, le nitrate d'argent sont moins pyogènes que le mercure, l'essence de térébenthine, le pétrole. Tout cela est encore relatif à l'espèce animale injectée.

Expérimentant sur le lapin, de Christmas a vu que la glycérine, une solution de chlorure de zinc à 10 pour 100, de nitrate d'argent à 5 pour 100, injectées dans le tissu conjonctif, n'ont aucun effet, que le mercure et le pétrole ne produisent qu'un peu d'infiltration, tandis que l'essence de térébenthine engendre du pus. Chez le chien, au contraire, le nitrate d'argent et le mercure sont aisément pyogènes. D'après Steinhaus, le sublimé n'est pas pyogène, tandis que le calomel fait suppurer le chien, le chat, le lapin; le nitrate d'argent fait du pus chez le chien et le chat, respecte le lapin et le cobaye; l'huile de croton entraîne de la nécrose chez le chat et le cobaye, s'encapsule chez le chien et le lapin. Il faut donc combiner le choix de l'espèce et celui de l'irritant, les subordonner l'un à l'autre.

Lemière [1] a étudié et résumé nos connaissances sur l'action pyogene de 111 substances chimiques. Citons les principales d'entre elles qui sont capables de faire du pus : créoline, mercure métallique, calomel, essence de térébenthine, essence de girofle, huile de cèdre, huile de sabine, huile de pétrole, ammoniaque, nitrate d'argent. Quelques-unes entraînent la nécrose des tissus : sulfate de fer, chlorure de zinc, teinture de cantharide, huile de croton, ammoniaque, etc. Lemière classe enfin les substances qui aident l'action des microbes pyogènes ou donnent la fonction pyogène à des microbes naturellement inoffensifs : cadavérine, alcaloïde du jequerity, anthrarobine, sucre, etc. Cette question des substances qui favorisent la suppuration est longuement traitée dans la thèse de cet auteur.

Une autre condition influe beaucoup sur les résultats obtenus : c'est la *dose* de substance irritante injectée. La quantité de microbes inoculés avait aussi, on s'en souvient, son importance. Grawitz et de Bary ont montré qu'on réussissait, avec telle substance injectée à dose convenable, à produire des abcès aseptiques, tandis qu'on échouait avec des doses moindres. On peut ainsi s'expliquer que l'essence de térébenthine n'a pas constamment engendré de pus entre les mains des différents expérimentateurs; l'huile de croton a subi les mêmes vicissitudes.

C'est surtout avec l'emploi de la cadavérine que Grawitz et de Bary ont démontré l'influence de la dose. Avec une solution à 5 pour 100, de petites quantités sont résorbées avec une légère réaction séro-fibrineuse; $0^{cc},3$ à $0^{cc},5$ amènent un abcès à pus stérile; 2 centimètres cubes à $2^{cc},5$ entraînent la nécrose de la peau. Avec une solution de sublimé au 100e,

[1] Lemière, *Loco citato*, p, 502.

on n'obtient aucune réaction en injectant sous la peau du chien ou du lapin 1 centimètre cube, tandis que 5 centimètres cubes amènent un gonflement très prononcé. 0^{cc},5 de calomel introduits sous la peau du lapin font du pus (Steinhaus), 3 à 4 centigrammes sont presque inoffensifs. Janowski a remarqué qu'avec le nitrate d'argent, la quantité de pus, obtenue après injection dans le tissu cellulaire sous-cutané, est proportionnelle à la quantité de solution injectée; 0^{cc},6 fournissent 5 centimètres cubes de pus aseptique, 1 centimètre cube donne 8 à 9 centimètres cubes de pus. Eichel a noté un fait des plus curieux. De faibles doses de térébenthine sont résorbées sans irritation; des doses moyennes font des abcès; des doses fortes (3 à 5 centimètres cubes) n'engendrent plus qu'un exsudat séreux avec nécrose partielle.

Les doses suffisantes varient naturellement suivant chaque espèce animale. Il suffit de 0^{cc},5 d'essence de térébenthine pour produire un petit abcès chez le chien (de Christmas); 0^{cc},6 ne produisent rien chez le lapin (Nathau).

Un dernier facteur de la suppuration amicrobienne ressort du *degré de concentration* des solutions injectées. Suivant le degré de concentration, la cadavérine produit de l'inflammation simple, du pus, de la nécrose (Rinne, Grawitz et de Bary). Samuel avait vu depuis longtemps que la solution d'acide phosphoglycérique à 1/12 ne provoque qu'une légère inflammation, tandis que la solution à 1/9 entraîne la suppuration. L'essence de térébenthine, sous la peau du chien, produit toujours un abcès dès que la dose injectée atteint 0^{cc},5; si on la dilue dans une égale quantité d'eau distillée, elle se résorbe avec une simple inflammation. Si l'injection est faite dans la plèvre, la différence est encore plus manifeste (Lemière). Cet effet de la dilution tient à ce que le liquide devenu moins dense, moins visqueux s'absorbe plus rapidement; cela est si vrai qu'une dilution de térébenthine dans de l'huile est plus active qu'une dilution dans de l'eau. Le *véhicule* de l'irritant chimique a donc aussi son importance.

Il est, en somme, bien acquis aujourd'hui qu'on peut faire du pus avec des substances chimiques liquides sans l'aide d'aucun agent figuré vivant. La clinique avait d'ailleurs montré que l'homme peut aussi suppurer sans l'aide des microbes. Les injections de mercure métallique entraînent presque toujours la formation d'abcès (Jullien, Bréda, Balzer, Klumpke et Thiroloix). Celles de calomel en sont souvent suivies (Diday, Besnier, Guelpa, Scarenzio et Ricordi, Neisser, Kopp, Balzer, Thiroloix, etc.). Balzer et Mlle Klumpke parlent des abcès microscopiques consécutifs à certaines injections d'antipyrine. Les résultats obtenus chez l'homme par l'injection sous-cutanée de substances irritantes sont consignés en détail dans la thèse de Daniel (¹). Fochier s'est inspiré de ces faits, pour

(¹) DANIEL, Contribution à l'étude des accidents déterminés par les injections hypodermiques et principalement par les injections mercurielles. *Thèse de Paris*, 1890.

créer chez l'homme, avec l'essence de térébenthine, des abcès aseptiques dits *abcès de fixation*, destinés à localiser une infection générale telle que l'infection puerpérale [1]. Von Sehlen (1890) a étudié les suppurations médicamenteuses dans les affections cutanées; il parle de dermatites suppurées dues à l'emploi du sublimé, du pyrogallol, etc.; les microbes n'y joueraient aucun rôle.

Le pus aseptique, amicrobien a les mêmes caractères macroscopiques que le pus infectieux; aucun caractère constant ne peut non plus indiquer l'irritant chimique employé. Au point de vue histologique, Janowski, Steinhaus, Rinne, Grawitz et de Bary croient que le pus amicrobien contient plus de cellules mono-nucléées que le pus ordinaire; Lemière fait justement remarquer que ces différences n'ont rien d'absolu et tiennent plutôt à l'espèce animale employée. « Toutes les différences qu'on a essayé d'établir sont bien vaines. » Neisser, Daniel, Balzer et Thiroloix ont examiné des pus aseptiques développés chez l'homme par injections mercurielles; ils n'ont noté aucune particularité intéressante, sinon la grande tendance à la nécrose. La structure de la paroi n'a rien non plus de caractéristique.

La seule différence essentielle entre les abcès aseptiques et les abcès microbiens réside dans l'absence de microbes dans les premiers; le pus amicrobien *n'est pas infectieux*; inoculé, il ne reproduit pas du pus, il ne porte pas sa cause en lui-même; là est la distinction capitale. Il n'y a ni extension indéfinie, ni généralisation, ni réinoculation en séries possibles. En outre, la résorption est fréquente.

Il faut enfin noter le peu d'importance des symptômes généraux dans les suppurations aseptiques. Longtemps même on a cru que le pus amicrobien ne donnait jamais lieu à des symptômes généraux. Cette opinion était exagérée. Dubler, après s'être injecté de la térébenthine sous la peau du bras, a vu sa température monter à 38°,6. Les syphiligraphes ont vu que les abcès mercuriels s'accompagnent d'une fièvre légère, de diurèse, de sueurs profuses, etc. Ces symptômes généraux sont certainement dus non aux substances injectées, mais à la résorption des toxines mises en liberté par les cellules nécrosées. J'ai démontré, avec Gangolphe, que les cellules des tissus en voie de nécrobiose aseptique fabriquent des produits solubles pyrétogènes. La suppuration amicrobienne s'accompagne donc de quelques signes généraux de réaction; mais, en aucun cas, ces derniers ne peuvent être comparés aux symptômes généraux consécutifs aux phlegmons aigus.

Résumons tout ce qui précède en quelques mots. Certaines substances chimiques liquides introduites en solution déterminée, en quantité convenable, dans les tissus d'une espèce animale appropriée, engendrent une suppuration amicrobienne, absolument comparable, sauf quelques détails, à la suppuration microbienne.

[1] Eloy, Pyogenèse artificielle et traitement des maladies infectieuses, Paris, 1892.

Suppuration microbienne. — C'est le moment de se demander comment les microbes peuvent être pyogènes. Nous avons déjà démontré, en traitant l'étiologie et la pathogénie de l'inflammation en général, que les microbes phlogogènes agissent uniquement par les substances solubles qu'ils sécrètent; nous avons admis que l'inflammation est la réaction de l'organisme contre une intoxication. Il est de toute évidence que le même mécanisme doit être invoqué pour la suppuration en particulier. Nous venons de voir, d'autre part, que la pyogenèse peut s'obtenir avec des substances chimiques liquides sans intervention microbienne. La pathogénie des abcès microbiens s'éclaire : *le microbe pyogène est celui qui sécrète des substances solubles pyogènes.*

Cette proposition a été surabondamment démontrée vraie par l'expérimentation. On a isolé, injecté des substances solubles pyogènes d'origine microbienne.

L'existence de ces produits aurait pu être soupçonnée depuis quinze ans, lors des premières expériences de Pasteur, si les idées de l'École parisienne n'avaient pas cherché à cette époque à ruiner la théorie de Chauveau et de Toussaint, la théorie du mécanisme de l'infection par produits solubles microbiens. Pasteur, en effet, en 1878, parlant du vibrion pyogène qu'il avait trouvé dans la Seine, disait qu'il produisait un abcès à pus très pur, sans odeur, privé de tout organisme microscopique, se résorbant facilement, en injectant une culture de ce microbe tuée à la température de + 110°. Pasteur crut que les cadavres microbiens agissaient dans ce cas par leur masse, comme des corps étrangers.

Les premières expériences où du pus aseptique a été engendré par des substances solubles d'origine microbienne ne portaient qu'indirectement sur ce point. Il s'agissait des injections de *putrescine* et de *cadavérine*, substances isolées par Brieger des matières organiques mortes et en putréfaction. Scheuerlen montre qu'une solution à 10 pour 100 de putrescine est pyogène. Grawitz fait du pus stérile chez le chien en lui injectant $0^{cc},3$ à $0^{cc},5$ d'une solution à 5 pour 100 de cadavérine; Scheuerlen, Rinne, Behring confirment ce résultat. Janowski seul échoue.

On répète l'expérience de Pasteur en se servant du pyogène par excellence : le staphylocoque pyogène doré. Grawitz, de Bary, Scheuerlen, Karlinsky, Leber injectent des cultures tuées par la chaleur et voient se produire une suppuration abondante.

La doctrine des produits solubles venait de triompher. Charrin, Salmon et Smith, etc., avaient isolé, par le filtre, les sécrétions bactériennes: la découverte des substances pyogènes d'origine microbienne s'imposait. Arloing([1]) avait ouvert la voie en isolant des cultures du *Bacillus liquefaciens bovis* une substance phlogogène; bien plus, il avait montré que les produits bactériens ne sont pas tous des alcaloïdes, comme on le croyait alors, qu'il existe des corps voisins des diastases, au moyen desquels les

([1]) Arloing, *Acad. des sciences*, 7 mai et 18 juin 1888.

microbes exercent leur action pathogène. Roux et Yersin, suivant ce sillon, avaient isolé le poison diphtérique également diastasique et produisant sous la peau des effets œdémateux et nécrobiotiques. La route était tracée. De Christmas [1], s'inspirant des deux travaux précédents, isole, en 1888, des cultures du staphylocoque pyogène, une substance diastasique pyogène. Le travail de Leber, paru en juin 1888, attribuait la fonction pyogène à une substance cristallisable, soluble dans l'alcool et l'éther, peu soluble dans l'eau, la *phlogosine*. Celle-ci produisait du pus dans l'œil du lapin. Elle n'avait aucun rapport avec celle que de Christmas allait isoler; rien ne prouve qu'elle ne soit pas également pyogène; elle est en tous cas d'importance secondaire.

De Christmas répète les expériences qui consistent à faire du pus avec une culture stérilisée, constate que ce pus réinoculé n'est pas pyogène. Il filtre alors une culture, ajoute au produit de filtration quatre volumes d'alcool absolu et obtient un précipité floconneux à caractères diastasiques. Ce précipité n'est pas pyogène dans le tissu conjonctif du chien, mais fait du pus dans la chambre antérieure de l'œil du lapin.

De Christmas se demande ensuite si l'effet pyogène des microbes tués par la chaleur (Pasteur, Leber, etc.), tient à la substance sécrétée autour des cadavres microbiens, ou à une autre substance contenue dans le protoplasma des microbes, laquelle serait abandonnée dans les tissus. Il évapore une culture complète à 100°, la traite par l'alcool; le résidu obtenu est huileux, jaunâtre, acide, peu soluble dans l'eau, il se détruit à 120°. Une émulsion de ce résidu fait du pus dans la chambre antérieure de l'œil et sous la peau du chien. Il refait la même expérience en n'opérant que sur les corps des microbes. La culture est filtrée sur porcelaine; les microbes restés sur le filtre sont lavés à plusieurs reprises pour les débarrasser des substances solubles ambiantes et traités ensuite comme plus haut par l'alcool absolu. On filtre et on évapore. Le résidu a le même aspect que dans l'expérience précédente; son émulsion injectée donne les mêmes résultats, c'est-à-dire est pyogène. Le staphylocoque contient donc dans son protoplasma des substances solubles pyogènes, en même temps qu'il en émet au dehors. On peut même dire que la substance pyogène est au maximum de concentration dans le protoplasma microbien qui la produit, et est ensuite excrétée au dehors.

Büchner [2] s'est spécialement attaché à étudier la substance pyogène contenue dans l'intérieur des bactéries (1890). Il a expérimenté, à ce point de vue, 18 espèces microbiennes, et a eu des résultats probants avec la plupart d'entre elles, surtout avec le pneumobacille de Friedländer. Le protoplasma de ces microbes contiendrait une substance pyogène qui serait mise en liberté par la mort de leurs agents producteurs. Une solution à 10 pour 100 de cette substance stérilisée engendrerait un pus

[1] De Christmas, Recherches expérimentales sur la suppuration. *Thèse de Paris*, 1888.
[2] Büchner, Sur la substance pyogène contenue dans l'intérieur des bactéries. *Münch. med. Woch.*, n° 29, 22 juillet 1890.

aseptique. Büchner insiste beaucoup sur la mort des bactéries qui met cette substance en liberté. Dans certains cas, en laissant reposer une culture complète tuée par la chaleur, Büchner a vu que le dépôt microbien pouvait être pyogène et le liquide inoffensif.

Cette substance pyogène intra-microbienne existe dans un grand nombre d'espèces. Outre les 18 espèces étudiées par Büchner, nous pouvons citer le *Bacillus anthracis*. Dès 1887, Wyssokowitch avait montré que le bacille charbonneux, tué par la chaleur, peut faire du pus sans microbe, mais qu'on échoue avec les cultures filtrées : faits confirmés par Steinhaus, en 1889. Nencki et Dyrmont retirent des spores charbonneuses l'anthraxprotéine, substance analogue à la protéine du pneumobacille de Friedländer (Büchner). On a encore fait du pus avec les cadavres du bacille pyocyanique (Lederhose, Steinhaus), du *Bacillus prodigiosus* (Grawitz et de Bary, Wyssokowitch, Steinhaus), du bacille typhique (Colzi, 1890), des bacilles tuberculeux (Koch), du *Bacillus subtilis*, du bacille de la morve, etc.

La nature des substances pyogènes n'est pas encore bien élucidée, ou plutôt il doit y avoir des substances pyogènes à caractères chimiques différents. Pour Leber, la substance pyogène du staphylocoque est cristallisable, soluble dans l'alcool et se rapproche des alcaloïdes. Pour de Christmas et la plupart de ceux qui l'ont imité, les substances pyogènes sont, au contraire, très voisines des diastases; cette classe de produits solubles microbiens s'étend d'ailleurs journellement. Pour Büchner, il s'agirait d'une albumine spéciale (il ne s'est occupé que des substances intra-protoplasmiques qui ne sont pas fatalement identiques aux substances excrétées), d'une *protéine*, appartenant à la classe des caséines. Son extraction s'obtient par la méthode de Nencki, en faisant digérer les microbes dans une solution de potasse à 5 pour 1000. Cette protéine est soluble dans l'eau, précipitée par les acides dilués, le sulfate de magnésie, l'alcool absolu. Ses propriétés physiologiques la rapprochent des protéines provenant des muscles, des poumons, des reins et du foie du lapin. Elle ne serait mise en liberté que par la mort des bactéries qui la fabriquent.

Résumons les notions pathogéniques précédentes.

La pyogenèse est le fait de substances solubles émanées des microbes : elle se réduit donc à une intoxication, comme toute inflammation. On peut d'ailleurs faire du pus aussi bien avec des substances chimiques non microbiennes qu'avec les produits solubles microbiens.

Phénomènes généraux qui accompagnent la pyogenèse. — Après avoir étudié la pyogenèse en tant que phénomène local, il faut nous souvenir que la plupart des suppurations s'accompagnent de phénomènes généraux (voy. p. 495).

Comment pouvons-nous les expliquer ?

Les phénomènes d'origine nerveuse (douleurs, vomissements, etc.) peuvent tenir, en partie, à la compression mécanique opérée par l'abcès.

ils peuvent être réflexes; mais la presque totalité des accidents généraux est d'origine toxique, comme la suppuration elle-même. Ils disparaissent avec l'élimination du pus, ils sont une conséquence de la résorption qui s'opère au niveau de la collection purulente.

Des expériences déjà anciennes ont montré le rôle de la résorption dans la production des accidents généraux de la suppuration. Gaspard

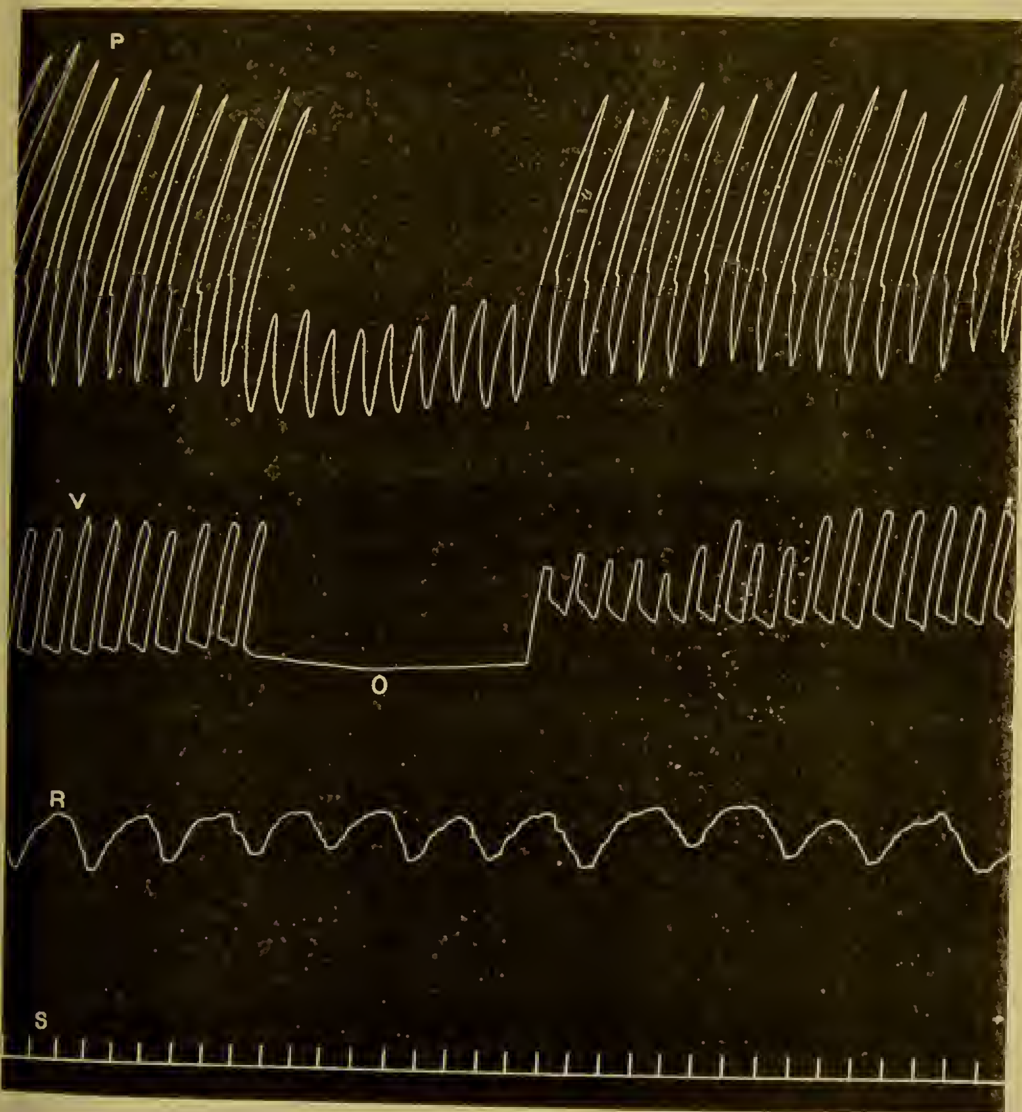


Fig. 20. — Ane vigoureux. Tracés normaux avant toute injection.

S, abscisse et secondes. — R, respiration thoracique. — V, vitesse dans la carotide. P, pression dans la carotide. 0 = 0 de la vitesse. T° = 38°7.

(1808) avait observé, pendant les trois heures qui suivent l'injection du pus dans le péritoine, de la fièvre, de la dyspnée, des vomissements, de l'urination exagérée, des selles fétides. Lebert a signalé l'action toxique des injections de pus dans les artères. Billroth et Otto Weber, recherchant l'origine de la fièvre traumatique, ont vu également l'effet pyogène des

injections de pus opérées par différentes voies; Billroth a même montré qu'en prenant de la sérosité à la périphérie d'un phlegmon on obtenait de la fièvre et pas de pus. Chauveau (1872), injectant des humeurs purulentes filtrées et étendues d'eau, observe de l'élévation de la température.

En 1878, Arloing a pris un grand nombre de tracés (respiration, pouls, pression artérielle et veineuse, vitesse) sur des chevaux, des ânes, des chiens, auxquels il injectait du pus dans la circulation. Le plus souvent le pus provenait d'un séton placé antérieurement à l'animal lui-même. Il était injecté, à la dose de 20 à 40 centimètres cubes, dans la veine faciale ou la veine jugulaire, après avoir été tamisé et étendu d'eau.

Les effets ont été assez variables, chose qui se conçoit actuellement assez bien, le pus étant plus ou moins toxique suivant son agent producteur. En général, on observait une faible élévation de température, une légère baisse de pression, un affaiblissement du cœur avec accélération, des vomissements. Arloing a rarement observé des frissons. Certains pus, par contre, étaient peu toxiques. Nous extrayons de cette riche col-

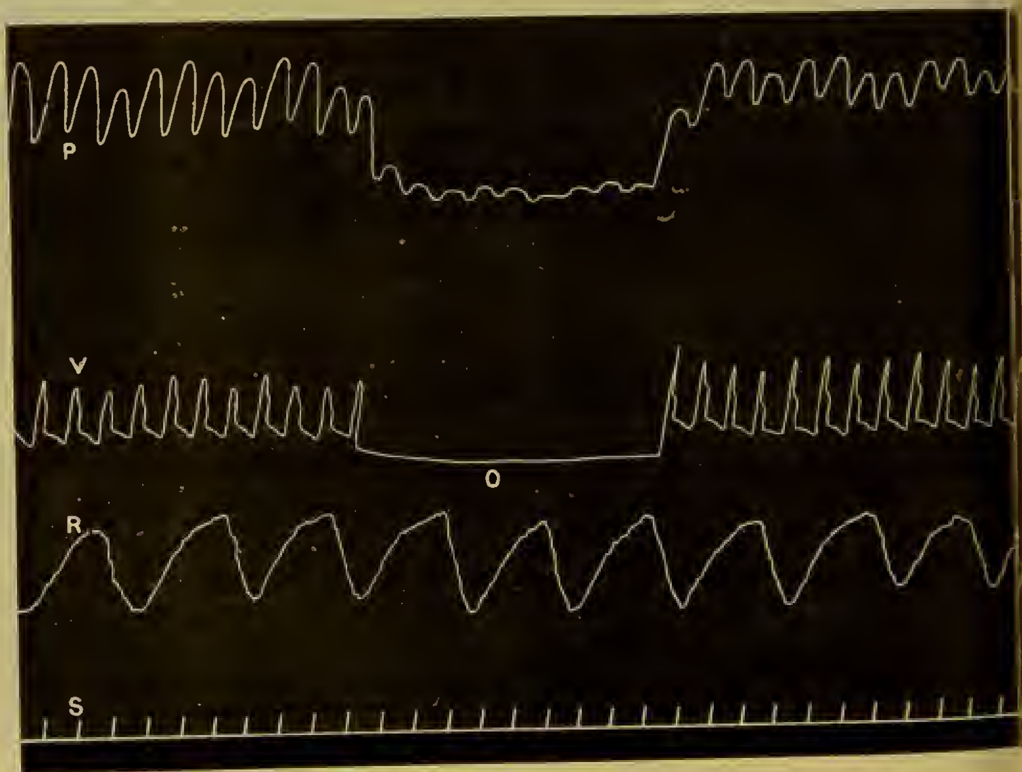


Fig. 21. — Suite des tracés de la figure 10. L'âne a reçu, en 1 heure, 15 gouttes de pus fétide de séton. T° 38°8. Ni frisson, ni sueurs. Cœur légèrement modifié. Respiration un peu ralentie. Pression abaissée. Vitesse légèrement augmentée. Symptômes insignifiants. (D'après Arloing.)

lection de tracés (inédite) deux fragments montrant que tel pus peut être à peu près inoffensif, quant aux troubles immédiats, bien qu'injecté en quantité dans la carotide (fig. 20 et 21).

Aujourd'hui la question est vidée, et nous savons que la fièvre des ma-

ladies infectieuses est due aux sécrétions microbiennes (Chauveau, Charrin et Rüffer, Roussy, Cantanni, d'Arsonval et Charrin, Arloing et Laulanié, etc.). Il est donc aisé de conclure que la fièvre, qui accompagne la formation du pus, est due aux toxines pyrétogènes fabriquées *in situ* par le microbe pyogène et résorbées dans l'organisme entier. A ce point de vue, la fièvre de la suppuration n'a pas un mécanisme différent de la fièvre inflammatoire en général. On a d'ailleurs expérimentalement élevé la température des animaux en leur injectant les produits solubles du staphylocoque, du streptocoque pyogènes. Non seulement la fièvre, mais les autres symptômes généraux sont le résultat de la résorption des toxines microbiennes. La mort elle-même peut rapidement en résulter.

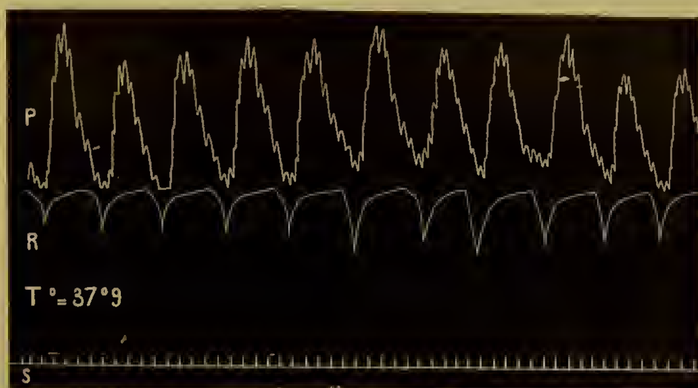


Fig. 22. — Tracés normaux de la respiration et de la pression carotidienne pris sur un chien, avant toute injection. (D'après Rodet et J. Courmont.)

S, secondes. — R, respiration. — P, pression.

On voit fréquemment des malades succomber à un phlegmon, à une suppuration relativement minime et n'atteignant aucun organe essentiel;

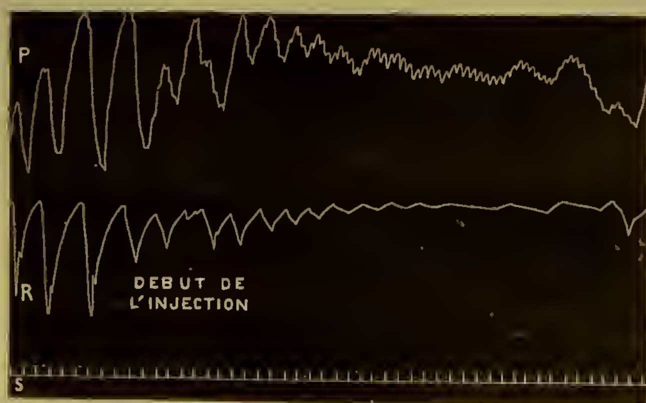


Fig. 23. — Suite des tracés de la figure 12, 4 minutes après la première injection. Effets immédiats de la troisième injection, dans la veine jugulaire, de 14 centimètres cubes de *culture de staphylocoque pyogène tuée par la chaleur*. (D'après Rodet et J. Courmont.)

ce sont les toxines microbiennes qui ont empoisonné l'organisme au point de le tuer.

Tout ceci n'est pas une hypothèse. J'ai fait, avec Rodet, une foule d'ex-

périences avec les toxines du staphylocoque pyogène [1], et nous avons observé les symptômes généraux les plus variés et la mort de l'animal. Suivant le mode d'extraction des toxines, suivant qu'elles étaient mélangées ou séparées (car elles sont multiples et à propriétés antagonistes), nous

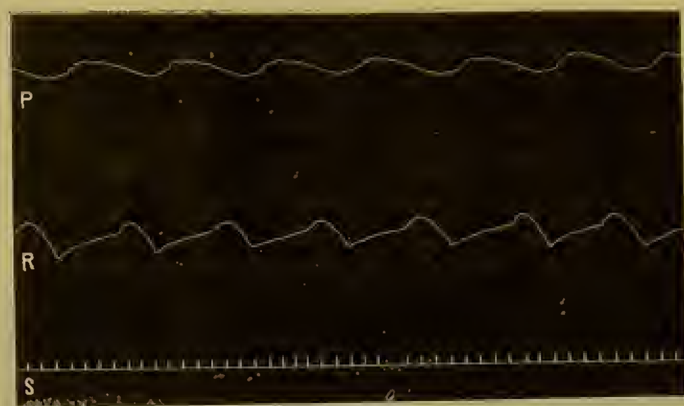


Fig. 24. — Suite des tracés des figures 12 et 13. Effets de l'empoisonnement par la même toxine, après injection de 126 centimètres cubes. Le pouls est imperceptible. La pression est élevée. (D'après Rodet et J. Courmont.)

avons obtenu : des accidents respiratoires allant jusqu'au Cheyne-Stokes, jusqu'à la suspension en expiration ; une augmentation considérable de la pression sanguine avec accélération et affaiblissement du cœur pouvant

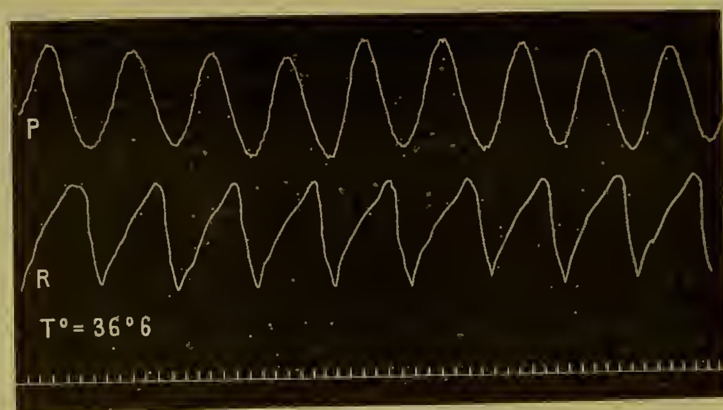


Fig. 25. — Suite des tracés des figures 12, 13 et 14. Effets de l'empoisonnement par la même toxine, après injection de 364 centimètres cubes ; cinquante minutes après la première injection. Le pouls est imperceptible. La pression est moins élevée. Hypothermie. La mort surviendra dix-sept heures plus tard. (D'après Rodet et J. Courmont).

entraîner la mort par arrêt du cœur ; des vomissements, des hématuries, des accidents nerveux convulsifs (tremblement, chorée, tétanos), ou au contraire anesthésiques. Les extraits de graphiques ci-joints (fig. 22, 23, 24, 25, 26, 27) donneront une idée de ces troubles toxiques qui suivent

(1) Rodet et J. Courmont, Étude expérimentale sur les produits solubles toxiques élaborés par le staphylocoque pyogène. *Soc. de biologie*, 23 janvier 1892, et *Revue de médecine*, février 1893.

immédiatement l'introduction dans le sang des toxines du staphylocoque pyogène. Enfin, nous avons édifié des néphrites avec certaines toxines extraites de ces cultures.

Également avec Rodet, j'ai étudié graphiquement les effets des toxines

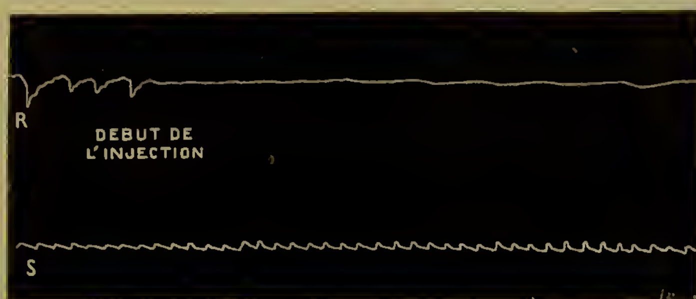


Fig. 26. — Empoisonnement du chien par les *toxines du staphylocoque pyogène* précipitables par l'alcool. Effets immédiats sur la respiration de la première injection. S, secondes. — R, respiration. (D'après Rodet et J. Courmont.)

du streptocoque pyogène [1]. Les produits solubles de ce microbe constituent surtout un poison des nerfs et des centres nerveux qui président à la circulation. Les extraits de tracés ci-joints (fig. 28) sont démonstratifs.

Il est donc bien certain que la plus grande part revient aux toxines microbiennes dans la production des accidents généraux de tous ordres

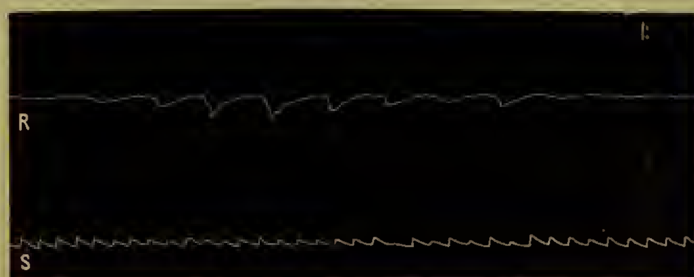


Fig. 27. — Suite des tracés de la figure 16. Respiration de Cheyne-Stockes, après la septième injection. Mort six heures plus tard. (D'après Rodet et J. Courmont.)

qui accompagnent la suppuration; il paraît non moins certain que la pathogénie de ces accidents est plus complexe.

A côté du microbe, n'oublions jamais l'organisme. Déjà nous avons admis que, dans un foyer purement inflammatoire, la perturbation fonctionnelle des cellules de la région peut amener celles-ci à sécréter des toxines anormales. Il doit en être de même, et à un degré plus élevé, dans le foyer suppuré où les cellules se nécrosent en masse; la région doit être un véritable laboratoire de toxines. Nous savons d'ailleurs que certaines suppurations amicrobiennes s'accompagnent de quelques symptômes généraux; ceux-ci, ne pouvant provenir de la substance injectée,

(1) Rodet et J. Courmont, *Leçons d'Arloing*. Sur la tuberculose et les septicémies. 10e leçon, 1892.

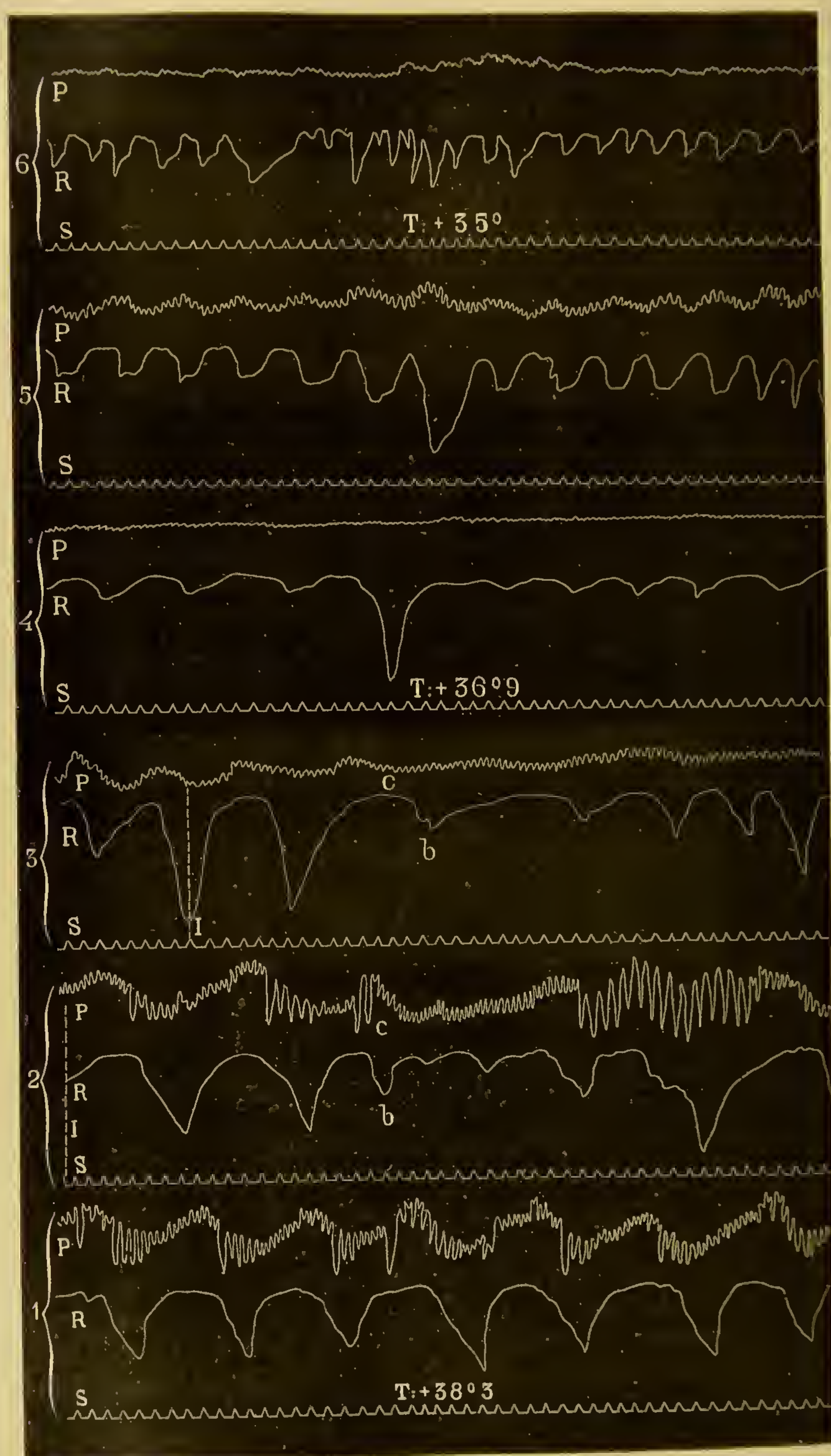


Fig. 28. — Empoisonnement du *chien* par les *toxines du streptocoque de la septicémie puerpérale*

sont bien dus à la résorption des substances mises en liberté par les cellules nécrosées. Le raisonnement nous conduit donc à admettre, en partie, que l'auto-intoxication, suite des nécroses cellulaires, doit jouer un rôle dans la production de la fièvre et des autres symptômes généraux de la suppuration. L'expérimentation plaide dans le même sens. Les alcaloïdes de la putréfaction : cadavérine, putrescine, etc., sont mixtes et dus en partie aux cellules putréfiées. J'ai montré, avec Gangolphe, que les cellules organiques, sans intervention microbienne, mourant par nécrobiose, mettent en liberté des substances solubles très pyrétogènes.

Nous admettrons donc que les phénomènes généraux de la suppuration, comme la suppuration elle-même, sont des effets d'intoxication, celle-ci provenant à la fois des toxines microbiennes et des toxines organiques.

Physiologie pathologique. — Comme l'inflammation en général, la suppuration est un mode de réaction de l'organisme contre une intoxication; nous venons de le démontrer. Il reste à rechercher par quel mécanisme l'inflammation se complique de suppuration lorsque l'agresseur est une toxine non seulement phlogogène, mais pyogène; il reste à faire la physiologie pathologique de chacun des facteurs de la suppuration. Notre tâche sera grandement simplifiée par le long chapitre consacré plus haut à la physiologie pathologique de l'inflammation en général. Il est constant, en effet, que la pyogenèse succède toujours à une période d'inflammation simple, laquelle ne peut se distinguer de la première période d'un foyer devant rester enflammé et ne pas suppurer. Nous dirons donc simplement qu'au début la pyogenèse s'accuse par une inflammation ordinaire de la région, mais portée au summum et en général assez circonscrite. L'hyperdiapédèse surtout atteint des proportions inconnues dans les lésions inflammatoires simples. Mais, en somme, la physiologie pathologique de cette inflammation initiale n'a de particulier que son intensité.

C'est après cette période purement inflammatoire que la nécrose de tous les éléments cellulaires accumulés en ce point, la fonte des tissus, la liquéfaction des charpentes transforme le foyer inflammatoire en abcès.

Letulle admet que les microbes, par leur pullulation considérable, peuvent avoir une action mécanique sur le morcellement des tissus en écrasant quelques unités cellulaires. C'est possible, mais peu probable. La plus grande partie, sinon la totalité de cette transformation, est due

S. ligne d'abscisse et de secondes (relevée de 30 millimètres). — R, respiration thoracique. — P, pression dans la carotide. — I, injections faites dans la veine jugulaire. — B, troubles respiratoires. C, troubles circulatoires.

1, état normal. — T° = 38°3. — 2, troubles après la deuxième injection (28 centimètres cubes de culture). — 3, troubles après la quatrième injection de 14 centimètres cubes. Inspirations superficielles. Cœur faible et précipité. Baisse de la pression. — 4, tracé douze minutes après la première injection (84 centimètres cubes). Hypothermie. Respiration faible. Pouls filiforme. — 5, tracé 40 minutes après la première injection (210 centimètres cubes). Accoutumance. Le cœur et la respiration sont plus forts. La pression a peu varié. — 6, tracé 1 h. 3/4 après la première injection, 1/4 d'heure avant la mort. Pouls et respiration très irrégulières. Hypothermie considérable. (D'après Rodet et J. Courmont.)

[*J. COURMONT.*]

aux poisons solubles microbiens. N'oublions pas que, depuis les recherches d'Arloing, on connaît les substances solubles microbiennes diastasiques, c'est-à-dire jouissant de plusieurs propriétés des diastases et spécialement de leurs propriétés digestives. La substance, isolée des cultures du staphylocoque par de Christmas, et qui engendre du pus, appartient à cette classe voisine des diastases. En outre, le staphylocoque digère la gélatine *in vitro*. Il y a donc tout lieu d'admettre que la toxine pyogène est une toxine phlogogène, tuant le protoplasma cellulaire et digérant les tissus à la façon des diastases. Le pus contient des peptones qui seraient le résidu de cette digestion des albuminoïdes. Le pus étant alcalin, cette digestion se rapprocherait plus de celle qu'opère la pancréatine que de celle de l'estomac. Tel serait le mécanisme de la pyogenèse.

Il faut ajouter que le pus contient aussi des leucomaïnes et des ptomaïnes excessivement toxiques qui pourraient bien jouer un rôle dans la nécrose en masse des cellules du foyer suppuré. Parmi les leucomaïnes du pus, on cite comme particulièrement nocives la choline et la névrine formées aux dépens de la lécithine. La mort cellulaire pourrait donc également être le fait de toxines mises en liberté par l'organisme, sous l'effet de l'attaque microbienne. De même les ptomaïnes peuvent provenir des cellules qui périssent ou avoir une origine microbienne. Brieger a retiré la typhotoxine des cultures du bacille d'Eberth, Leber un alcaloïde cristallisable de celles du staphylocoque pyogène; on connaît aussi la cadavérine et la méthylguanidine extraites des cultures du *Bacillus coli*, la spermine de celles du Bacille tuberculeux. La pyogenèse résulte donc de l'attaque tentée sur l'organisme par des substances solubles phlogogènes qui sont en outre des poisons protoplasmiques et des diastases digérant et liquéfiant les tissus. Ces toxines sont presque toutes d'origine microbienne (sécrétées par les microbes vivants ou mis en liberté par les microbes morts); quelques-unes proviennent secondairement des cadavres cellulaires. Le pus contiendrait des ferments solubles d'après Achalme.

Il reste encore quelques points spéciaux à élucider dans la physiologie pathologique de la suppuration.

Spécificité de la suppuration. — Et d'abord la suppuration est-elle à proprement parler une terminaison de l'inflammation? N'est-elle pas une inflammation spéciale?

Grawitz, en 1889, cherchant à faire revivre la théorie de Virchow avec toutes ses exagérations et ses erreurs, affirmait que la suppuration n'a rien de spécifique, qu'elle n'est qu'un degré de l'inflammation. Pour lui, la différence n'était pas essentielle; une inflammation très intense aboutissait à la nécrose et à la pyogenèse. Il admettait aussi que seuls les tissus fixes prenaient part à la formation des globules purulents.

La même année, Weigert répondit à Grawitz et mit en lumière les différences qualitatives qui séparent la suppuration des autres inflammations.

« La suppuration n'est pas seulement un degré particulier, mais une espèce particulière d'inflammation. »

Nous nous rangeons absolument à cette manière de voir. C'est dire que, pour nous, toute suppuration est une inflammation, débute par un foyer inflammatoire; mais toute inflammation peut ne pas se terminer par suppuration. C'est dire, par suite, que les toxines pyogènes sont toutes phlogogènes, mais que les toxines phlogogènes ne sont pas fatalement pyogènes. En injectant une faible quantité de substance pyogène on peut ne produire qu'une inflammation simple; en concentrant une substance phlogogène, en l'injectant à doses énormes, on ne fait pas fatalement du pus; on aura beau injecter de grandes quantités de poison diphtérique, on fera d'énormes foyers inflammatoires, on ne fera pas de pus. La sécrétion d'un poison pyogène est donc pour un microbe une fonction spéciale, inconstante d'ailleurs pour la plupart, et qui ne doit pas se confondre avec celle de substances simplement phlogogènes. *La pyogenèse est un processus spécifique.* Elle se compose essentiellement de deux actes : l'inflammation et la nécrose en masse des cellules du foyer inflammatoire. Cette nécrose, une inflammation même intense ne peut l'effectuer suffisamment; il faut l'adjonction d'un poison spécial nécrosant et digestif; là est la caractéristique de la pyogenèse. La suppuration est donc une inflammation distincte et n'est pas une terminaison banale d'une inflammation intense.

Suppuration par substances insolubles. — Une seconde question vient se greffer sur la précédente. Si la suppuration est une intoxication exigeant des toxines phlogogènes, tuant le protoplasma, digérant et liquéfiant les tissus, comment certaines substances chimiques insolubles peuvent-elles être pyogènes? On explique cette anomalie apparente par les expériences de Hartung, Fürbringer, Miahle montrant que le mercure métallique s'oxyde en partie dans les tissus et se transforme en bichlorure aux dépens des chlorures de l'organisme; par celles de Delpech montrant également que le calomel se transforme en bichlorure ; par celles de Dubler, Ranvier, Lemière prouvant que le nitrate d'argent se transforme en albuminates d'argent. Ce sont les nouveaux produits qui sont pyogènes. Le bichlorure de mercure qui, injecté directement, n'est pas pyogène, le serait à l'état naissant (Delpech). Les phagocytes emportent les résidus solides. Lemière suppose même que, dans certains cas de suppurations amicrobiennes, la substance injectée a pour simple rôle de léser les tissus; les cellules ainsi modifiées sécréteraient les toxines pyogènes. Il ne suffit pas, en effet, que la substance soit nécrosante; le sulfate de cuivre, la cantharidine nécrosent les tissus sans les faire suppurer.

Origine des globules du pus. — Quelle est l'origine des globules du pus? Sans entrer dans les détails histologiques qui seront développés plus loin par Letulle, nous dirons que la théorie actuelle est éclectique. Avec

Cohnheim, on admet que les cellules migratrices, les leucocytes, mourant en masse à leur arrivée dans l'abcès, se transforment en globules purulentes. Avec Virchow, on est bien obligé de voir que les cellules fixes des tissus ont aussi une grande part dans la production des globules du pus. La production du pus est quelquefois si abondante et si rapide que, même la leucocytose aidant, on ne peut concevoir l'origine purement leucocytaire des éléments du pus. « Il n'est pas rare qu'un adulte fasse en vingt-quatre heures 1 litre d'un pus modérément consistant dont la richesse en leucocytes dépasse 125 000 par millimètre cube. Ce litre de pus contient ainsi près de deux fois ce que la totalité du système vasculaire sanguin renferme de leucocytes chez un homme de poids moyen. » (Bouchard.)

L'histologie pathologique démontre cette double origine.

Depuis quelques années (1890-93) Ranvier, a ajouté une troisième source de globules purulents aux deux précédentes, en découvrant la clasmatocytose. Sa théorie est pour ainsi dire intermédiaire entre celles de Cohnheim et de Virchow. Pour lui, la majorité des globules du pus provient des clasmatocytes. Les clasmatocytes sont des cellules migratrices qui se sont fixées, établies à demeure dans le tissu conjonctif, sont devenues momentanément fixes. Au moment de la suppuration elles redeviennent mobiles, prolifèrent abondamment, donnent naissance à une quantité de cellules amiboïdes qui meurent et deviennent des globules purulents.

Telle serait la triple origine de ces derniers.

Pourquoi le pus ne se coagule pas. — Nous avons donné plus haut la composition des exsudats purulents. Leur physiologie pathologique est la même que celle des exsudats inflammatoires en général [1], sauf pour un point et des plus curieux. Le pus ne se coagule pas, ni dans l'abcès ni à l'air; il ne contient jamais de fibrine. Pourquoi? La question est complexe.

Tous les éléments nécessaires à la coagulation, à la production de la fibrine, paraissent être présents. Le fibrinogène doit filtrer comme dans toute inflammation; le fibrinferment doit être excessivement abondant, vu l'énorme quantité de leucocytes qui périssent; on constate la présence de sels de chaux. Malgré cela, la fibrine est introuvable, le pus ne se coagule pas.

La théorie la plus répandue veut que la fibrine se forme, mais soit aussitôt digérée à l'instar des albuminoïdes des tissus; les diastases microbiennes détruiraient la fibrine au fur et à mesure de sa production.

[1] Le sérum du pus se complique naturellement de tous les déchets de la destruction cellulaire, qu'on ne retrouve pas dans le sérum purement inflammatoire. C'est ainsi que le sérum du pus est très riche en matières albuminoïdes (jusqu'à 50 pour 1000). Certaines d'entre elles pourraient indiquer l'origine du pus. La chondrine indique une origine ossifluente. Les cristaux de cholestérine indiquent une suppuration de longue durée.

On peut faire plusieurs objections à cette théorie. Kiener et Duclert, suivant heure par heure le processus suppuratif, n'ont jamais vu de fibrine même en voie de destruction. Les substances chimiques pyogènes telles que la térébenthine sont très coagulantes (Peiper) et font cependant du pus incoagulable.

Il nous paraît plus probable que la fibrine ne se forme pas. Déjà Peiper, en 1889, combattait Weigert, qui soutenait la digestion de la fibrine formée, et admettait un obstacle à la coagulation de la fibrine. Quant à la cause qui empêche les albumines fibrinogéniques de se coaguler, nous devons avouer notre ignorance. Peut-être existe-t-il dans le pus des *peptones anticoagulantes* analogues à celles qui ont été si longuement étudiées ces dernières années. Il y aurait peut-être peptonisation du fibrogène. Les substances anticoagulantes ne viennent en tous cas pas des microbes. Le pus aseptique ne se coagule pas.

Mécanisme de la guérison des abcès. — Le mécanisme de la guérison des abcès est simple dans son ensemble. Lorsque l'organisme, à l'aide des nombreux sacrifices cellulaires qu'il a supportés, a le dessus dans sa lutte contre les microbes, une jeune barrière conjonctive entoure l'abcès et l'enkyste : c'est la *membrane pyogénique.* Au niveau de cette zone cicatricielle, les éléments se livrent à un travail hyperplasique excessif. La membrane pyogénique déverse dans l'abcès une énorme quantité de globules blancs qui vont continuer la lutte : elle en reprend un certain nombre chargés de cadavres cellulaires ou microbiens ou même de microbes vivants qui sont ainsi transportés dans tout le système hématopoiétique pour y être détruits.

Cette limitation de l'abcès par une barrière inflammatoire prouve simplement que la virulence des microbes s'est atténuée, que l'organisme s'est défendu avec succès; elle ne suffit pas à produire la guérison. Sauf de rares exceptions, en effet, le pus ne peut se résorber ou rester indéfiniment enkysté; la guérison est le fait de l'*élimination* du pus. Celle-ci résulte presque toujours d'une incision chirurgicale; elle peut également être spontanée, le pus ayant une tendance naturelle à se faire jour au dehors soit par la peau, soit dans un des conduits naturels (bronches, vessie, intestin).

Le mécanisme de l'élimination spontanée du pus est discutable; toutes les raisons données ne satisfont pas l'esprit. Comment comprendre qu'un abcès ostéo-myélitique aille directement se faire jour au dehors à travers les muscles, les aponévroses, la peau, etc.? Il faut faire entrer en ligne de compte les points de moindre résistance des téguments, les points faibles des aponévroses; il faut songer aussi que les vaisseaux artériels et veineux, les nerfs entourés de tissu cellulo-adipeux forment des chemins tout tracés pour le pus. La pesanteur se fait sentir; les abcès de la fosse iliaque interne s'accumulent sur l'arcade fémorale. Les viscères envahis par la suppuration tendent également à évacuer leur pus vers la

face la plus rapprochée de l'extérieur, sans qu'on puisse en donner une explication satisfaisante.

Quoi qu'il en soit, l'abcès est ouvert et tapissé, dans le fond, par la membrane pyogénique. La grande masse des microbes, des toxines microbiennes, des globules purulents, des toxines organiques accumulés dans le foyer s'est éliminée. Les causes pyogènes disparaissent donc en grande partie. La membrane pyogénique, mise à l'air, sera dans les conditions d'une séreuse irritée, du péritoine de la grenouille dans l'expérience de Cohnheim; elle engendrera une diapédèse abondante, et les leucocytes lutteront dans la poche contre les microbes pyogènes non encore éliminés et contre ceux qui pourront secondairement envahir l'abcès ouvert (putréfaction, infections secondaires, etc.). Pendant quelque temps, les microbes et les toxines pyogènes feront encore périr nombre des nouvelles cellules déversées par la membrane pyogénique, et du pus continuera à s'écouler au dehors. Mais, progressivement, les agents de la pyogenèse seront éliminés, la suppuration se tarira et le tissu conjonctif enflammé opérera la cicatrisation d'après les lois générales (tissu embryonnaire, bourgeons charnus, expansions néo-vasculaires) de l'inflammation réparatrice, que nous n'avons pas à étudier ici.

II. — GANGRÈNE

Certaines inflammations se compliquent assez fréquemment de gangrène: toute gangrène n'est pas fatalement la conséquence d'une inflammation. La gangrène n'est donc pas une inflammation comme la suppuration, mais bien un processus spécial, non inflammatoire, se surajoutant parfois aux lésions inflammatoires. Je ne devrais donc étudier ici qu'une assez faible partie des gangrènes, mais le plan de l'ouvrage nous impose de traiter à cette place la *gangrène en général*, inflammatoire ou non.

Disons de suite que le chapitre *Gangrène* tel qu'il est délimité aujourd'hui est destiné à être démembré dans les traités de pathologie générale. On classe sous la dénomination de gangrène les phénomènes les plus disparates; de simples troubles nutritifs, trophiques, y coudoient des inflammations; un spasme vaso-constricteur se rencontre avec une septicémie gangreneuse. Aussi la seule définition possible est-elle la suivante : *on désigne sous le nom de Gangrène la mortification limitée de tissus vivants, s'accompagnant ou non de putréfaction*. Cette définition a le seul avantage d'éliminer les phénomènes de cadavérisation (mortification de la totalité des tissus *morts*). Nous allons passer en revue les différentes gangrènes, en laissant de côté les problèmes anatomo-pathologiques dévolus à Letulle.

Nous serons brefs sur l'histoire des nombreux travaux ayant trait aux gangrènes. A la fin du XVIe siècle, Fabrice de Hilden publie un traité fort

étendu de la gangrène, confondant ensemble les cas les plus disparates. Il faut arriver jusqu'à la seconde moitié du XVIIIe siècle, pour trouver une description séparée des différentes variétés de gangrène (Quesnay, Jeanroy, Pott). A partir de ce moment, les publications se multiplient à propos de chaque gangrène spéciale, sans qu'un travail d'ensemble cherche à les réunir ou à les séparer. En 1873, seulement, la question entre, avec Chauveau, dans une phase expérimentale, et partant fructueuse. Dans son célèbre mémoire : *Nécrobiose et gangrène*[1], auquel nous emprunterons sans compter, Chauveau établit nettement la part respective de la mortification aseptique (nécrobiose) et de la putréfaction (phénomène microbien) dans la genèse des gangrènes. Pour lui la nécrobiose devrait être complètement séparée de la gangrène, processus toujours microbien. La gangrène serait donc soit une putréfaction s'accompagnant de mortification, soit une putréfaction compliquant une nécrobiose antérieure. La gangrène est essentiellement caractérisée, en outre, par son existence au sein de tissus vivants. Ces conclusions seront les bases de notre description.

Depuis le travail de Chauveau, une foule d'expérimentateurs ont tenté d'élucider l'étiologie et le mécanisme des gangrènes. Nous citerons, dans un instant, ceux qui ont découvert des microbes générateurs de gangrène, ou qui ont étudié les conditions prédisposant à cette complication. Nous ne pouvons que renvoyer aux Traités de pathologie pour les publications innombrables qui ont trait à chaque espèce de gangrène en particulier. Nous mentionnerons, parmi les travaux d'ensemble parus sur le sujet qui nous occupe : une Revue générale de Roger[2] et l'article de Reclus[3].

L'étude des gangrènes doit se diviser en trois grandes parties. Dans un premier groupe seront réunis les cas appelés communément *gangrènes aseptiques*; ils dépendent tous d'un processus commun, la *nécrobiose*. Ils n'ont avec l'inflammation que de très lointains rapports. Le second et le troisième groupe comprendront les *gangrènes microbiennes*; le second étant spécialement destiné aux faits de putréfaction compliquant une nécrobiose antérieure ou tout au moins un trouble dans la vitalité des tissus, le troisième comprenant uniquement les gangrènes dues à des microbes pouvant à la fois mortifier et putréfier des tissus absolument sains.

I. — NÉCROBIOSE

Le mot nécrobiose est bien ancien; Chauveau l'a fait revivre en l'appliquant aux gangrènes aseptiques. La nécrobiose peut se définir ainsi : la mortification d'une partie plus ou moins considérable des tissus vivants

(1) CHAUVEAU, Nécrobiose et gangrène. Étude expérimentale sur les phénomènes de mortification et de putréfaction qui se passent dans l'organisme animal vivant. *Lyon médical*, XIII, 1873.
(2) ROGER, Pathogénie de la gangrène. *Gazette hebd.*, 8 août 1891.
(3) RECLUS, Gangrènes. *Traité de chirurgie*, t. I.

sans l'intervention de microbes pathogènes. C'est une cessation brusque des échanges nutritifs des cellules, qui périssent ainsi sur place et disparaissent par voie de dégénérescence graisseuse.

Cette mortification cellulaire peut être due à deux ordres de causes bien distinctes. La nécrobiose sera *directe* si les cellules sont directement atteintes dans leur nutrition, soit par des agents physiques (traumatisme, excès de froid ou de chaud, électricité) ou chimiques (caustiques), altérations des liquides organiques, soit par un trouble de leur innervation (trophique); elle sera *indirecte* si la mortification est due à l'insuffisance ou à l'absence de la circulation sanguine, au défaut d'apport de liquide nutritif.

Parmi les *nécrobioses directes* se placent donc tout d'abord les gangrènes traumatiques, les gangrènes consécutives aux gelures, aux brûlures, à la fulguration, c'est-à-dire les gangrènes dues aux agents physiques, ainsi que les ulcérations gangreneuses consécutives à l'action corrosive d'un caustique chimique. Puis viennent les cas de nécrobiose se rencontrant chez les individus dont le sang est devenu impropre à la nutrition cellulaire (cachexies) ou s'est chargé de toxines microbiennes (fièvre typhoïde, influenza, fièvres éruptives), végétales (ergotisme) ou d'origine organique (diabète), lesquelles favorisent ou engendrent la mortification. En troisième lieu, nous citerons les gangrènes dites *trophiques*, c'est-à-dire dues uniquement à un trouble nerveux agissant très probablement directement sur la nutrition d'un groupe cellulaire pour y produire la gangrène ou pour la favoriser au moindre traumatisme; l'eschare du *decubitus acutus* chez les hémiplégiques, le mal perforant en sont des exemples; dans le premier cas, il s'agit d'une lésion des centres nerveux, dans le second d'une névrite périphérique (Duplay et Morat). Pitres et Vailiard ont décrit, en 1885, une gangrène massive des membres d'origine névritique.

Les *nécrobioses indirectes* se produisent dans un territoire organique lorsque la circulation du sang y fait défaut; les échanges nutritifs, étant devenus impossibles, s'arrêtent, et la cellule meurt. Il est peu probable que l'arrêt de la circulation veineuse ou capillaire puisse entraîner la nécrobiose; les anastomoses sont suffisamment nombreuses pour rétablir la circulation; il est peu probable, également, qu'un affaiblissement cardiaque suffise à ralentir la circulation au point d'entraîner la mortification. La nécrobiose indirecte est due à une obstruction artérielle; le territoire desservi par l'artère est alors complètement privé de circulation. L'obstruction artérielle peut être due à des causes extrêmement nombreuses : compression de l'artère par une luxation, une fracture, une tumeur, un anévrisme, une ligature; oblitération de l'artère par une embolie, une thrombose, par artérite, athérome; constriction des artérioles par excitation réflexe des vaso-constricteurs. La gangrène sénile est un type de gangrène athéromateuse; la gangrène symétrique des extrémités (maladie de Raynaud) en est un de gangrène par vaso-constriction nerveuse, sans altération artérielle.

On voit que la nécrobiose tient une grande place en pathologie. Il est bien certain que beaucoup de traumatismes occasionnent des gangrènes grâce à l'infection secondaire, que les brûlures au thermocautère se réunissent par première intention si la plaie est bien aseptique (Reclus, Korteweg, Nicaise); néanmoins, tous les groupes précédents de nécrobiose aseptique sont représentés en clinique humaine. Quelques-uns ont un rapport indirect avec l'infection et l'inflammation : par exemple, les gangrènes de la convalescence des maladies infectieuses que favorise l'imprégnation des tissus par les produits solubles microbiens; par exemple, les gangrènes dues à une oblitération artérielle par artérite infectieuse; mais, le processus gangreneux en lui-même n'a rien à voir avec l'infection ni avec l'inflammation.

Au point de vue anatomique, la nécrobiose correspond à la gangrène sèche des auteurs.

Nous avons groupé dans le tableau suivant les différentes causes de la nécrobiose.

- NÉCROBIOSE.
  - *Directe.*
    - Par agents physiques.
      - Traumatisme.
      - Gelures.
      - Brûlures.
      - Fulguration.
    - Par agents chimiques.
      - Caustiques.
      - Altérants des liquides organiques.
        - Cachexies.
        - Convalescence des pyrexies.
          - Influenza.
          - Fièvre typhoïde.
          - Fièvres éruptives, etc.
        - Intoxication. — Ergotisme.
        - Auto-intoxication.
          - Diabète.
          - Urémie.
    - Par troubles nerveux (trophique).
      - Lésions centrales. — Eschare du *decubitus acutus*.
      - Lésions périphériques.
        - Mal perforant (Duplay et Morat).
        - Gangrène massive des membres (Pitres et Vaillard).
  - *Indirecte* (ischémie artérielle).
    - Compression d'une artère.
      - Luxations.
      - Fractures.
      - Tumeurs.
      - Anévrysmes.
      - Ligatures.
    - Oblitération d'une artère.
      - Embolie.
      - Thrombose.
    - Artérite. — Arthérome. . Gangrène sénile.
    - Spasme des capillaires artériels. . . . . Maladie de M. Raynaud.

Insistons sur quelques exemples typiques.

La *gangrène trophique* la plus remarquable est l'eschare fessière qui se développe chez les hémiplégiques du côté paralysé, le *decubitus acutus* (Bright, Charcot). Cette nécrobiose n'est pas causée par la pression du corps, car elle a pu se développer chez des malades restant couchés

sur le côté sain; elle se distingue en outre des escharres cachectiques par son développement extrêmement rapide et unilatéral (l'escharre des myélites se développe, au contraire, sur la ligne médiane). La nécrobiose peut débuter quelques heures après l'apoplexie. L'escharre des hémiplégiques peut se compliquer plus tard d'infection, mais son origine est purement nerveuse, trophique. Comment comprenons-nous une nécrobiose trophique? Est-ce par altération des nerfs trophiques admis depuis les expériences de Samuel, de Cl. Bernard sur l'action trophique de la 5e paire? Dans le *decubitus acutus* faut-il penser à une lésion d'un centre trophique spécial pour la région; dans le mal perforant, la névrite de Duplay et Morat porte-t-elle sur des filets trophiques? Je crois, avec Morat, qu'il faut comprendre autrement la trophicité; il n'y a pas à proprement parler de nerfs trophiques, de fibres spécialement chargées de régler les échanges; le système nerveux, dans son ensemble, est un régulateur des dépenses et le moindre trouble apporté dans son fonctionnement soit centrifuge, soit centripète, soit central entrave la régularité de ces échanges, entraîne un trouble trophique. La trophicité est l'harmonie d'un ensemble de fonctions, ce n'est pas une fonction avec des nerfs spéciaux. Nous verrons d'ailleurs plus loin, à propos des gangrènes septiques, comment la section des nerfs sensitifs d'une région peut favoriser la gangrène du territoire énervé; cependant les nerfs sensitifs ne sont pas trophiques, mais leur section a suffi à troubler la trophicité. Nous conclurons donc que les gangrènes dites trophiques sont dues à un trouble dans la nutrition cellulaire, trouble ayant son origine dans des altérations variables du système nerveux, dont l'office régulateur est ainsi faussé.

Dans les gelures et les brûlures, dans la fulguration, dans les ulcérations caustiques, c'est le protoplasma cellulaire qui est directement atteint.

La nécrobiose peut, sans cesser d'être aseptique, être une conséquence éloignée de l'infection. L'influenza se complique fréquemment de gangrène des extrémités pendant la convalescence (Eichhorst, Duchesneau, Senator et Gerhardt, Teissier, von Leyden, etc.). Il s'agit très probablement de troubles nutritifs cellulaires dus aux toxines microbiennes; Teissier et Roux ont gangrené les deux oreilles d'un lapin en lui injectant dans le sang le sérum d'un malade atteint d'influenza. Toutes les hypothèses sont admissibles. La toxine peut agir sur le système nerveux qui retentirait soit directement sur la cellule, soit indirectement en produisant un spasme artériel (Gerhardt); elle peut engendrer une thrombose artérielle (Leyden) ou être l'origine d'une embolie (Klebs). La nécrobiose de la convalescence des maladies infectieuses peut donc se classer bien différemment suivant l'idée pathogénique admise; peut-être dépend-elle tantôt d'une cause et tantôt de l'autre suivant les cas. Les mêmes réflexions sont de mise pour les gangrènes du déclin de la fièvre typhoïde, et des autres infections.

Les gangrènes qui surviennent à la suite de l'*ingestion du seigle*

ergoté deviennent de plus en plus rares. Il suffirait pour que les accidents apparaissent que la farine ingérée contienne 1/8 d'ergot de seigle (Read). Une véritable épidémie d'ergotisme a été décrite à Lyon, en 1854, par Barrier. Les femmes possédaient une immunité remarquable (57 hommes pour 2 femmes). Les épidémies ont été fréquentes en Sologne. L'ergotisme peut se manifester sous deux formes : la forme convulsive et la forme gangreneuse, pouvant d'ailleurs coexister. La gangrène se montre au pied dans l'immense majorité des cas, après des douleurs très vives; elle est sèche et peut remonter jusqu'à la hanche (Courhaut) ou se limiter à un orteil. Le mécanisme de cette gangrène est très obscur. On ne connaît que les expériences de Holmès et Wernich. La majorité des auteurs, s'appuyant sur l'action vaso-constrictrice de l'ergotisme, admettent une gangrène par ischémie artérielle; cependant la pression sanguine étant abaissée dans l'empoisonnement par l'ergotisme, ce mécanisme est difficile à admettre; nous avons préféré placer ici la gangrène ergotique.

Le *mercure* occasionne des gangrènes intestinales; la stomatite mercurielle doit aussi rentrer dans ce groupe. La pathogénie est complexe, d'après Roger. Il se produit des hémorragies qui décollent la muqueuse et l'ischémient; les microbes de la bouche et de l'intestin envahissent alors ce tissu et complètent sa gangrène.

La *gangrène diabétique* est bien connue depuis Marchal de Calvi (1852). Elle est complexe dans son origine. Certains cas de gangrène sont bien de la nécrobiose, de la gangrène sèche aseptique. On invoque alors l'artérite qui existait dans certains cas (Masset, Potain), mais presque toujours les artères ont été trouvées perméables; on a décrit des névrites diabétiques qui peuvent jouer un rôle. Les modifications imprimées à la vitalité des cellules par les troubles de la glycolyse sont à plus juste titre invoquées par nombre d'auteurs pour expliquer la cataracte diabétique, les gangrènes diabétiques et autres troubles trophiques de cette affection. On peut admettre l'association de ces trois ordres de causes. L'immense majorité des cas de gangrène diabétique sont septiques et devraient rentrer dans notre troisième classe de gangrènes. Nous les discutons cependant ici pour ne pas scinder l'histoire de cette complication du diabète.

La gangrène diabétique septique est une inflammation qui se complique de gangrène grâce à la glycosurie; il s'agit de gangrènes humides, siégeant le plus souvent aux membres, où la mortification marche de pair avec l'inflammation et la masque presque complètement. C'est bien à la glycosurie qu'est due cette marche gangreneuse de l'inflammation chez les diabétiques. Bujwid, puis Nicolas [1], ont vu nettement que le staphylocoque pyogène inoculé sous la peau du lapin produit du sphacèle et non plus du pus, si l'on injecte simultanément du glycose dans le sang de l'animal.

[1] Voy. le détail de ces expériences page 512.

Nous nous arrêterons sur trois types de *nécrobiose indirecte*, c'est-à-dire causée par l'arrêt de la circulation artérielle.

La *gangrène sénile* a encore été appelée gangrène athéromateuse, elle est due à l'obstruction artérielle qui est la suite de l'artérite chronique (Schreider, Vanlair, Pitres). Elle est sèche tant qu'elle ne s'infecte pas. C'est une véritable momification qui atteint le plus souvent un des membres inférieurs. Elle est exceptionnelle avant quarante ans. A côté de l'âge il faut noter aussi l'influence des intoxications antérieures : alcoolisme, syphilis, etc. La guérison, après élimination de la partie sphacélée, s'observe dans un tiers de cas environ ; les récidives sont naturellement à craindre. L'infection est la complication la plus à redouter ; la nécrobiose se transformerait en gangrène humide à marche rapidement mortelle. Les nécrobioses par compression artérielle accidentelle (luxations, tumeurs, bande d'Esmarch, ligature) sont la reproduction fidèle de la gangrène athéromateuse.

La gangrène n'est pas une conséquence fatale de l'*embolie* ; théoriquement elle ne devrait même suivre que l'embolie d'une artère terminale ; on peut cependant l'observer sur les membres. L'infarctus pulmonaire est le type de la gangrène par embolie. Notons que la plupart des infarctus gangrenés appartiennent à la classe des gangrènes septiques.

Enfin, la nécrobiose peut être le fait d'une *constriction intense, d'un spasme des artérioles* ; il s'agit alors d'un trouble nerveux, les artères étant saines. Ce mécanisme a été invoqué pour de nombreux cas de nécrobiose et particulièrement pour ceux qui s'observent dans l'ergotisme. L'exemple à citer est offert par la *Gangrène symétrique des extrémités* ou *Maladie de Maurice Raynaud*, découverte par cet auteur en 1862. Il s'agit d'une gangrène sèche symétrique qui peut frapper les membres inférieurs ou supérieurs, ou même les oreilles et le nez. Il n'y a ni altération vasculaire, ni thrombose, ni embolie. Les douleurs sont intenses. La maladie n'a d'autre gravité que la mutilation. On admet depuis Maurice Raynaud le resserrement spasmodique des artérioles. L'origine de ce trouble nerveux serait central, ce qui expliquerait la symétrie. Armaingaud et quelques auteurs ont vu la gangrène symétrique des extrémités compliquer l'hystérie. Pitres et Vaillard pensent, au contraire, à l'existence de névrites périphériques.

Tels sont les principaux types de nécrobiose que nous présente l'observation clinique.

L'*expérimentation*, semble-t-il, devrait pouvoir facilement reproduire ce processus. La difficulté est cependant réelle. En oblitérant une artère par voie sanglante, on hésite toujours à faire la part de l'infection et de l'ischémie dans l'interprétation des effets ultérieurs. Chauveau a résolu ce problème en utilisant l'ancienne pratique du *bistournage* du bélier où toute intervention microbienne est naturellement impossible. L'idéal, disait-il, est de trouver un organe dont la suppression fût compatible avec la conservation générale de la santé, dont la circulation puisse être

interrompue sans la moindre piqûre des parties qui le couvrent et sans que la circulation de ses enveloppes soit atteinte (afin qu'il soit séparé de l'air par du tissu vivant). Or, cet organe idéal existe, c'est le testicule du bélier. Par la torsion sous-cutanée du cordon testiculaire, ou opération du bistournage, connue depuis le moyen âge, qu'on peut opérer facilement avec la main seule et sans aucune éraillure de la peau, on arrête complètement et définitivement la circulation dans l'artère spermatique; l'ischémie du testicule en est la conséquence. Cet organe est condamné à mort. Au contraire, l'enveloppe scroto-dartoïque continue à être irriguée par l'artère honteuse externe qui n'est pas comprise dans la torsion; ces parties enveloppantes conservent toute leur vitalité et protègent le testicule contre les influences extérieures. En pratiquant la torsion, de manière à amener la rupture complète du cordon testiculaire, le testicule est complètement libre dans la poche dartoïque; rien ne le rattache plus au reste du corps. Jamais la circulation ne peut se rétablir dans le testicule. Cet organe passe alors par les différentes phases de la régression graisseuse; il s'atrophie et finit par disparaître.

Cette expérience célèbre suffit à justifier l'existence de la gangrène aseptique, de la nécrobiose. Nous l'invoquerons encore dans un instant.

Le plus souvent les gangrènes sèches, aseptiques ne s'accompagnent pas de symptômes généraux. Cependant certains cas offrent une fièvre plus ou moins marquée. Jusqu'à ces dernières années on incriminait l'infection pour expliquer cette hyperthermie; on savait cependant que les cellules de l'organisme pouvaient sécréter des produits solubles pyrétogènes (Bouchard, Lépine, Roux, Charrin). Gangolphe a publié deux observations de gangrène sèche, par oblitération artérielle, non infectée, où les malades avaient présenté une hyperthermie durable, dépassant 40 degrés. Cette fièvre avait tous les caractères assignés par Genzmer et Volkmann à la fièvre aseptique; le seul symptôme clinique apparent était l'élévation de température; l'état général était bon, il n'y avait ni frissons, ni troubles digestifs; les malades n'accusaient aucune sensation dénotant un état pyrétique; seul le thermomètre pouvait le dénoncer. Cette hyperthermie dura plus d'un mois dans un des deux cas: elle baissa progressivement pour cesser complètement avec la formation du sillon d'élimination. L'amputation ultérieure ne fut accompagnée d'aucune élévation de température.

Ayant conféré de ce cas avec Gangolphe, nous supposâmes, pour l'expliquer : 1° que les cellules nécrobiosées sécrétaient des produits pyrétogènes dont la résorption entraînait la fièvre; 2° que l'abaissement de température coïncidant avec la mortification totale tenait à une double cause : la mort définitive des cellules et la diminution des communications vasculaires au niveau du sillon d'élimination. J'entrepris alors des expériences dirigées dans ce sens [1].

[1] Gangolphe et J. Courmont, Contribution à l'étude de la fièvre consécutive à l'oblitération

Le bras gangrené, amputé et recueilli aseptiquement, fut broyé, et étendu d'eau; le résidu, filtré sur porcelaine, fut injecté dans le sang de 2 chiens et de 2 lapins dont la température, la pression carotidienne et la respiration s'inscrivaient graphiquement. La température des animaux s'éleva rapidement de plus de 1 degré, une dyspnée intense s'établit; la pression carotidienne ne se modifia pas. Le bras gangrené contenait donc des produits solubles pyrétogènes.

Nous nous sommes ensuite inspiré du travail précédemment analysé de notre maître Chauveau. Chez le bélier bistourné, la température monte quarante-huit heures après l'opération et se maintient pendant une dizaine de jours de 0°,8 à 1° au-dessus de la normale. Nous avons alors modifié l'expérience de la façon suivante. On pose sur les deux cordons une ligature élastique, en ayant soin de ne pas faire d'érosion cutanée; les deux testicules et les deux bourses se nécrobiosent rapidement et constituent une masse gangreneuse, aseptique ne tenant au corps que par un mince pédicule comprimé au point d'empêcher toute communication vasculaire. A la longue, mais vers le 15e jour seulement, le sillon ligaturé finit par s'altérer et l'infection peut se produire. Chez un bélier ainsi préparé, l'hyperthermie ne se montre pas comme chez le bélier simplement bistourné, et l'apyrexie dure tant que le sillon ne s'infecte pas. Vient-on à desserrer la ligature élastique cinq ou six jours après l'avoir posée, la circulation se rétablit dans quelques petits territoires et la température rectale monte brusquement de deux degrés. Les substances pyrétogènes fabriquées sont de suite en partie résorbées.

Nous avons démontré l'existence de ces substances en broyant les testicules nécrobiosés dans de l'eau, ultérieurement filtrée et injectée à des animaux. Voici les résultats obtenus : 90 grammes de tissu sain (testicules et peau) séjournant pendant vingt-quatre heures, à une température de 0°, dans 250 grammes d'eau, ne cèdent pas à ce liquide des produits solubles pyrétogènes en dose suffisante pour élever la température du lapin injecté dans le système veineux. En opérant de même avec des bourses nécrobiosées, et en injectant le liquide filtré dans le sang ou dans le tissu conjonctif de lapins, cobayes, chiens, béliers, on obtient des élévations de température de 1 à 2 degrés en quatre heures en moyenne. Les 2 bourses d'un bélier (180 grammes de tissu nécrobiosé) contiennent des produits solubles pyrétogènes en quantité suffisante pour élever de 1 degré la température de 4500 béliers injectés sous la peau. Nous avons tenté l'isolement de ces substances pyrétogènes. Elles sont contenues dans la partie du précipité alcoolique qui est soluble dans l'eau glycérinée.

Un grand nombre d'auteurs ont confirmé nos expériences.

La fièvre amicrobienne consécutive à la nécrobiose est donc un fait expérimentalement démontré.

vasculaire, sans intervention microbienne. Produits solubles pyrétogènes sécrétés par les cellules en voie de nécrobiose. *Congrès de chirurgie*, 1891, et *Arch. de méd. expér.*, 1er juillet 1891

II. — GANGRÈNE PAR PUTRÉFACTION D'UN TISSU DÉJA NÉCROBIOSÉ

Nous entrons ici en pleine gangrène septique, c'est-à-dire dans le domaine de la gangrène véritable. Nous ne voulons considérer que les cas où le microbe serait incapable de gangrener des tissus sains, mais putréfie du tissu déjà nécrobiosé; le microbe n'opère que le second stade de la gangrène : la putréfaction. La plupart des gangrènes aseptiques de l'homme s'infectent secondairement; cette seconde classe est donc essentiellement clinique. De telles observations sont tellement fréquentes, que la première recommandation du chirurgien en présence d'une nécrobiose est de surveiller avec soin l'asepsie de la région. Il va sans dire que le pronostic de ces gangrènes septiques est beaucoup plus sombre que celui des nécrobioses; l'infection est en général intense et offre une marche rapide. L'aspect est celui de la gangrène humide.

C'est encore au mémoire de Chauveau que nous devons recourir pour avoir la preuve expérimentale de cette classe de gangrène. Chauveau injecte dans la jugulaire du bélier quelques centimètres cubes de sérosité d'un abcès putride et pratique ensuite le bistournage d'un testicule. Celui-ci se mortifie en emprisonnant quelques agents putrides présents dans le sang au moment de la torsion de l'artère spermatique. Il se produit alors dans son intérieur des phénomènes inflammatoires et gangreneux très intenses, pouvant entraîner la mort de l'animal. L'autopsie montre dans le testicule bistourné, et dans lui seul, des masses gangreneuses, putréfiées, creusées de vacuoles pleines de gaz. Si on fait l'injection putride dans la veine d'un bélier ayant déjà un testicule bistourné et qu'on bistourne ensuite le second, seul le second testicule se putréfiera, les germes n'ayant pu pénétrer dans le premier.

Chauveau et Arloing montrent que le vibrion septique, que nous retrouverons à propos de la 3e classe des gangrènes, peut être inoffensif, si on l'injecte dans le sang; vient-on à bistourner un bélier après l'injection intra-veineuse, le testicule devient le siège d'une gangrène gazeuse mortelle. Lorsque le vibrion septique est trop atténué pour être pathogène, injecté sous la peau, il peut cependant engendrer la gangrène gazeuse si on l'introduit dans un muscle contusionné de cobaye.

Le type des microbes pouvant gangrener un tissu nécrobiosé, mais ayant absolument besoin de cette altération préalable pour être pathogène, nous est fourni par le *Bacillus heminecrobiophilus* d'Arloing[1]. Ce microbe provient de lésions tuberculeuses caséeuses. C'est un bacille aérobie et anaérobie, végétant rapidement dans le bouillon au voisinage de + 35°, fournissant sur la pomme de terre et la gélatine d'épaisses colonies jaunâtres. Il est remarquablement polymorphe. Inoculé sous la

(1) ARLOING, *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 1888 et 1889.

[J. COURMONT.]

peau, même contuse, du cobaye, du lapin, du chien, du mouton, dans le sang du bélier, il paraît absolument inoffensif. Inoculé, au contraire, dans un testicule bistourné de bélier, il putréfie cet organe et peut même entraîner la mort de l'animal; encore faut-il que le testicule ait été récemment bistourné; si l'opération remonte à quelques semaines, les effets de l'inoculation sont nuls. Le nom d'*heminecrobiophilus* indique la nécessité de cette nécrobiose *récente*. Cet exemple est un des plus remarquables qu'on puisse invoquer pour mettre en relief l'influence, sur le succès de l'infection, des conditions où se trouve l'organisme attaqué.

Arloing a montré que son bacille agit par l'intermédiaire de ses sécrétions solubles. Le précipité alcoolique de la culture filtrée, introduit dans un testicule récemment nécrobiosé, le putréfie comme le bacille, en donnant lieu à une production abondante de gaz. Le bacille d'Arloing est donc un type de microbe zymogène.

Nous devons élargir un peu les limites de notre seconde classe de gangrènes et y faire rentrer les cas où un microbe, non gangreneux habituellement, le devient, grâce à une altération des tissus qui n'est pas à proprement parler la nécrobiose. Il s'agit alors toujours de microbes phlogogènes ou pyogènes (staphylocoque et streptocoque pyogènes) ou de simples saprophytes (bacilles saprogènes de Rosenbach, *proteus vulgaris*, etc.). Cette sous-classe rentre complètement dans le cadre de l'Inflammation. Elle est représentée cliniquement par le noma, la gangrène pulmonaire, certains phlegmons diffus, nombre de gangrènes diabétiques, certains érysipèles, c'est-à-dire par les gangrènes septiques s'étant développées à la faveur d'une altération antérieure locale ou générale des tissus.

Le *noma* est dû à des microbes divers (Sanson, Jordan, Morse, Ranke, Babes, Schimmelbusch (1889)) agissant sur des enfants convalescents de rougeole, scarlatine, fièvre typhoïde. Dernièrement (1895) Babes et Zambilovici ont repris l'étude du noma. Ils concluent à une affection microbienne transmissible, développée sur un terrain préparé par une maladie infectieuse antérieure, le plus souvent la rougeole. Dans 5 cas ils ont isolé un bacille spécial, très fin, dont les cultures inoculées à la joue du lapin ont reproduit une gangrène semblable au noma. Les microbes ordinaires de la bouche aideraient l'action de ce bacille.

La *gangrène pulmonaire* est le fait de microbes saprophytes, de pyogènes, de pneumocoques agissant sur des lésions pulmonaires antérieures (pneumonie, infarctus) ainsi que l'affirment Traube et Fischer, Leyden et Jaffé, Friedreich, Fürbinger, Roger, Bonome, Babes et bien d'autres. Cela est si vrai, que Bard et Charmeil ont vu que la gangrène pulmonaire est contagieuse pour les malades d'hôpital atteints d'affections thoraciques. L'influence de la lésion antérieure est ici absolument manifeste.

La *laryngite* ne devient nécrosique que dans des conditions spéciales: l'*érysipèle* ne se gangrène que sur les diabétiques, les cachectiques, etc.

L'expérimentation nous éclaire sur ces causes prédisposantes de la gangrène. Samuel lie la carotide et l'auriculaire postérieure du même côté chez un lapin; il trempe les deux oreilles dans l'eau chaude ou les frotte d'huile de croton; seule l'oreille anémiée se gangrène. Roger coupe les nerfs sensitifs de l'oreille d'un lapin et injecte du streptocoque dans cette oreille; l'érysipèle sera gangreneux. Après la même opération, si on enflamme l'oreille simplement avec de l'eau chaude (Sénator) ou de l'huile de croton (Roger), l'oreille énervée se sphacèle. Roger admet que la section des nerfs sensitifs favorise la gangrène en diminuant la diapédèse; il obtient le même résultat en inoculant deux lapins réfractaires avec du vibrion septique et en injectant à l'un d'eux des produits solubles de *Bacillus prodigiosus* qui paralysent les centres vaso-dilatateurs; seul ce dernier prendra la gangrène gazeuse. C'est ainsi que le froid, par un réflexe vasculaire, favoriserait la gangrène pulmonaire. Si on excite la vaso-dilatation et la diapédèse on entrave le processus gangreneux; le streptocoque ne gangrène pas l'oreille du lapin auquel on a enlevé le ganglion cervical supérieur. En résumé, la gangrène est favorisée par toutes les causes qui diminuent l'apport du sang artériel (oblitération artérielle, paralysie des centres vaso-dilatateurs, section des nerfs sensitifs), elle est entravée par l'hyperémie artérielle (vaso-dilatation réflexe, section du grand sympathique). Rappelons encore les expériences de Bujwid et de Nicolas montrant que l'injection intraveineuse de glycose à un lapin entraîne une plaque gangreneuse au lieu d'un abcès au point d'inoculation du staphylocoque pyogène.

Les microbes qui putréfient un tissu nécrobiosé, ou tout au moins placé dans des conditions de moindre résistance, agissent ainsi par leurs sécrétions diastasiques. Nous avons déjà parlé des recherches d'Arloing sur les diastases du *Bacillus heminecrobiophilus*. Filehne, Stolnikow, Escherich ont découvert dans les crachats des individus atteints de gangrène pulmonaire un ferment analogue à la trypsine, digérant facilement les fibres élastiques.

Quant aux symptômes généraux présentés par les malades, ils sont dus à la résorption des toxines putrides engendrées soit directement par les microbes, soit secondairement par la décomposition des tissus. Le bélier qui est atteint de gangrène d'un testicule par le *Bacillus heminecrobiophilus* peut mourir d'intoxication en deux ou trois jours; pour lui rendre brusquement la santé il suffit de pratiquer l'ablation du testicule nécrobiosé.

III. — GANGRÈNE SEPTIQUE VRAIE

La troisième classe de gangrènes est constituée par les cas où le microbe est capable de produire à lui seul, sans nécrobiose et même sans affaiblissement préalable des tissus vivants, les deux processus dont l'en-

semble constitue la gangrène : la mortification et la putréfaction. Ce sont les gangrènes vraies, pouvant atteindre l'organisme le mieux portant, dès que le microbe gangreneux l'a pénétré. Il va sans dire que toutes les conditions favorisantes, étudiées à propos de la deuxième classe des gangrènes, agiront de même pour les gangrènes vraies; mais, au lieu d'être un des facteurs indispensables du processus, elles n'en seront qu'un adjuvant inconstant. C'est ainsi que la gangrène gazeuse se développera de préférence dans les plaies contuses, dans les tissus écrasés, mais qu'elle pourra aussi bien compliquer une injection de morphine contenant le germe gangreneux.

Le type de la gangrène septique vraie nous est fourni par la *gangrène gazeuse* humaine, mieux dénommée par Chauveau et Arloing sous le titre de *septicémie gangreneuse*. Cette affection est essentiellement caractérisée par des lésions locales gangreneuses, putrides, très prononcées s'accompagnant d'œdème et d'une production abondante de gaz, par des phlyctènes en des points divers de la peau du corps, et par des symptômes généraux dont les principaux sont la dyspnée et l'abaissement de la température. La marche est foudroyante, la mort est fatale en quelques heures ou quelques jours. Cette terrible complication des plaies, assez fréquente autrefois, ne se rencontre plus aujourd'hui que dans les plaies contuses souillées de terre et non traitées.

Chauveau et Arloing ont démontré, dès 1880 (1), que la septicémie gangreneuse est due constamment au vibrion septique de Pasteur (bacille de l'œdème malin de Koch et Gaffky) qu'Arloing a proposé d'appeler *Bacillus septicus gangrenæ*. Nous n'avons pas à décrire cet anaérobie (voy. t. II, p. 611). Les cultures pures inoculées au cobaye, sous la peau de la cuisse, reproduisent à coup sûr l'œdème gazeux et gangreneux local, la dissémination du microbe et la mort en quelques heures. Le vibrion septique engendre donc la gangrène, par ses moyens propres, sans qu'une cause adjuvante, autre que l'abri de l'air (il est anaérobie), soit nécessaire; c'est le type des microbes gangreneux vrais. Les espèces animales suivantes sont rangées par ordre de sensibilité au vibrion septique : homme, cheval, âne, mouton, porc, chien, chat, cobaye, rat blanc, lapin, etc. (2). L'inoculation sous-cutanée reproduit fidèlement la maladie humaine, l'inoculation intraveineuse échoue toujours. J'ai pu injecter à un chien 162 centimètres cubes de culture virulente dans la jugulaire sans lui causer le moindre malaise, alors que quelques gouttes introduites sous la peau suffisaient à engendrer la gangrène gazeuse. Arloing a mis expérimentalement en lumière, en 1885, la propriété zymotique du vibrion septique qui se manifeste sur l'organisme par la production des gaz. Ce bacille fait fermenter les substances hydrocarbonées et les sub-

(1) Chauveau et Arloing, *Lyon médical*, 1883, XLIV, 594.

(2) Voy. pour tous les détails ayant trait à la septicémie gangreneuse et au vibrion septique, les *Leçons sur la Tuberculose et certaines septicémies* de M. Arloing, recueillies par J. Courmont, 1892, Leçons II à IX sur les Septicémies.

stances azotées; les gaz produits sont un mélange d'acide carbonique, d'hydrogène et d'azote. Rodet et J. Courmont ont étudié graphiquement les propriétés des toxines sécrétées par le *Bacillus septicus gangrenæ* (vibrion septique) soit dans ses bouillons de culture, soit chez l'animal (sérosité du cobaye). L'injection de ces toxines entraîne rapidement la mort du chien et du lapin. La respiration est, comme en clinique humaine, la fonction la plus touchée, la dyspnée est toujours manifeste; les toxines finissent par inhiber le centre inspirateur et la mort survient en pleine asphyxie. Le cœur ne s'arrête qu'après la respiration [1]. La température baisse à 35 degrés. Arloing a vu que les effets de l'injection diffèrent suivant qu'elle est faite dans la veine ou dans l'artère.

Nous nous étendrons moins sur les autres microbes gangreneux. Le *Bacterium Chauvæi*, agent du charbon symptomatique du bœuf, vu par Feser, a été bien déterminé biologiquement par Arloing, Cornevin et Thomas [2]. Il produit des lésions à peu près identiques à celles du vibrion septique et est, comme lui, un bacille anaérobie. Il en diffère par la sélection de son action pathogène sur les espèces animales. Le bœuf est son terrain d'élection (tandis qu'il est réfractaire au virus septique), et l'homme, si sensible au virus septique, jouit vis-à-vis de lui d'une immunité complète. Voici les animaux les plus sensibles au *Bacterium Chauvæi :* bœuf, mouton, cobaye, rat blanc, solipèdes, lapin : ces derniers étant à peine sensibles. On voit que le *Bacterium Chauvæi* et le vibrion septique ne s'attaquent pas volontiers aux mêmes organismes. Cependant on a tendance à l'heure actuelle à penser que ces deux anaérobies ne sont que les deux variétés d'une même espèce pathogène.

Il ne faudrait pas croire que toute lésion humaine plus ou moins gangreneuse et fabriquant des gaz (crépitante) soit fatalement mortelle et due au virus septique. Arloing [3] a trouvé, dans un phlegmon gazeux de l'œil, observé par Gayet, et qui se termina par la guérison, un microbe aérobie n'ayant aucun rapport avec le vibrion septique et reproduisant des lésions gazeuses sur le cobaye; le lapin était réfractaire.

On connaît, de même, chez le bœuf, des exemples des tumeurs crépitantes bénignes qui ne sont certainement pas dues au *Bacterium Chauvæi*.

Citons encore quelques microbes pouvant engendrer la gangrène. Le *Bacillus anthracis* n'est jamais gangreneux dans les laboratoires; cependant la lésion charbonneuse intestinale se sphacèle souvent; est-ce la bactérie, sont-ce les microbes intestinaux qui sont responsables? La même question se pose pour les sphacèles intestinaux de la dysenterie, faut-il invoquer les *amibes*?

Liborius, inoculant de la terre végétale à des souris, a produit des lésions gangreneuses dues à un microbe qu'il a appelé : *Pseudo-œdem-*

(1) Voy. les tracés *Loco citato*, leçon VII de M. Arloing sur les Septicémies.
(2) Arloing, Cornevin et Thomas, Le charbon symptomatique du bœuf, 1882.
(3) Arloing, *Lyon médical*, 25 décembre 1887, et *Loco citato*, leçon IX, sur les Septicémies.

bacillus. Duclaux a décrit un *microcoque* qui avait causé une gangrène de la verge. Demme isole un *bacille* d'un cas d'érythème noueux sphacélé et reproduit de la gangrène avec les cultures de ce microbe. Récemment (1894) Rotter, étudiant une variété des ulcérations de la peau débutant par des pustules hémorragiques, y trouve un bacille dont les cultures inoculées reproduisent l'affection en sept jours; le sang contient des substances immunisantes contre ce microbe. Roger et Garnier (1899) ont isolé d'une mammite gangreneuse un microcoque pathogène pour le lapin et le cobaye, produisant des lésions suppuratives graves et étendues. Nocard (1887) a décrit le coccus de la mammite gangreneuse des brebis ou *araignée*.

A côté de ces inflammations gangreneuses (gangrènes septiques vraies) doivent être placées les *inflammations putrides*. Cliniquement, elles n'en diffèrent, en effet, que par l'intensité du phénomène « odeur », mais anatomiquement elles réalisent un processus nécrobiotique bien voisin de celui de l'inflammation gangreneuse. C'est à ce titre que nous les plaçons ici. Un exemple fera saisir combien peu elles diffèrent, ou plutôt combien peu nous savons séparer, à l'heure actuelle, le processus putride du processus gangreneux; il nous est fourni par les *pleurésies putrides*. On les divise habituellement en : pleurésie putride gangreneuse secondaire (poumon atteint primitivement), pleurésie putride gangreneuse primitive (le poumon est intact au moins primitivement), enfin, pleurésie putride primitive sans gangrène dans laquelle la putridité et la production de gaz sont absolument primitives et ne tiennent qu'à la nature des germes. C'est, néanmoins, cette dernière variété qui doit servir de type pour l'étude de l'inflammation putride.

La production de gaz au cours de cette forme d'inflammation, indépendamment de toute lésion pleuro-pulmonaire, a été longtemps discutée, mais aujourd'hui le pneumothorax sans perforation au cours des pleurésies putrides est hors de doute. Ne savons-nous pas que les microbes, surtout les anaérobies, sont capables de faire abondamment des gaz?

Grâce aux travaux de Netter, Widal et Nobécourt, Roger et Comte, P. Courmont [1], Weillon et Züber, Rendu et Rist [2], etc..., la bactériologie de ces pleurésies putrides commence à être connue. Leur étude semble être entrée récemment dans une voie fructueuse. Primitivement, Netter a constaté dans le pus des empyèmes putrides, la coexistence de saprophytes (proteus, leptothrix, tétragènes, bacille de l'œdème malin, spirilles de la salive) avec les microbes pathogènes de la suppuration (streptocoque, staphylocoque, pneumocoque). Puis, Roger et Comte y décèlent à côté d'autres plus nombreux, un microbe *anaérobie*, et soupçonnent que la fétidité peut être due à ces associations microbiennes; P. Courmont confirme ce dernier point. Entre temps, Widal et Nobécourt sont frappés de ce fait que les ensemencements aérobies restent stériles

(1) P. Courmont, *Congrès de Montpellier*, avril 1898.
(2) Rendu et Rist, *Soc. méd. des hôpitaux*, 3 février 1899.

malgré le grand nombre de germes observés sur lamelles; par l'inoculation au cobaye ils réalisent un abcès gazeux et gangreneux. Tous ces faits récents ont attiré l'attention sur des résultats obtenus antérieurement par Veillon, en 1893. Cet expérimentateur avait déjà montré que, par l'ensemencement sur milieu privé d'oxygène, on arrivait à cultiver les formes microbiennes constatées à l'examen des lamelles et qui ne poussaient pas sur les milieux aérés. Il attribuait la fétidité à ces anaérobies. En 1898, Veillon et Züber; en 1899, Rendu et Rist, utilisant le procédé de culture avec dissociation possible des anaérobies inventé par Veillon, confirment les résultats de ce dernier. Dans ces inflammations putrides, les organismes *anaérobies* prédominent considérablement sur les aérobies; ces anaérobies sont très hautement pathogènes pour l'animal; des espèces identiques se trouvent dans les appendicites gangreneuses, les infections d'origine otique, les caries dentaires, l'angine de Ludwig, en un mot, dans les infections d'origine buccale ou intestinale; enfin, ces espèces anaérobies existent pour la plupart dans la cavité buccale, dans la salive et probablement dans le tractus intestinal à l'état normal.

Cette question est encore à l'ordre du jour. Notons l'importance du rôle attribué aux anaérobies, rapprochée de la propriété bien connue de ces microbes de faire des gaz aux dépens des milieux nutritifs. Notons aussi la probabilité du rôle joué par les associations microbiennes, peut-être indispensables à la production de la putridité. Cet exemple serait à placer à côté de ceux fournis par le choléra et le tétanos qui ont besoin, pour éclater, d'une association microbienne. Il est probable aussi que le terrain joue un rôle prédisposant considérable.

Ces exemples pourraient se multiplier; il est bien certain que la propriété d'engendrer la gangrène vraie n'est pas l'apanage d'un microbe spécial, mais bien de tout un groupe microbien dont les produits solubles sont doués de propriétés mortifiantes, putréfiantes, zymogènes.

La gangrène vraie a sa place marquée à côté de l'inflammation, car tous ces microbes gangreneux sont phlogogènes et la lésion locale est inflammatoire avant de se gangrener.

CHAPITRE V

ROLE DE L'INFLAMMATION

Ce dernier chapitre, bien que purement spéculatif, s'impose pour clore une étude de l'inflammation. Il sera court.

Nous pensons avoir précisément démontré que l'inflammation est la *somme des réactions organiques concentrées en un point des tissus*

irrité par un excitant soluble (venu de l'extérieur ou provenant des éléments altérés de l'organisme). Tout réagit dans cette région, la cellule prise isolément, le système considéré dans l'ensemble de son fonctionnement. *L'effort curateur* est poussé au summum.

Cette réaction est-elle *salutaire*? L'inflammation est-elle, en un mot, un processus *toujours utile*?

La réponse paraît facile à l'heure actuelle. L'inflammation attire au point attaqué une multitude de leucocytes migrateurs, elle excite l'activité proliférante et fonctionnelle des cellules fixes, elle inonde le théâtre de la lutte de plasma nutritif. Les leucocytes, et probablement un grand nombre de cellules fixes, mettent alors à la disposition de la défense leurs propriétés sécrétantes (substances bactéricides, substances antitoxiques, etc.), leurs propriétés phagocytaires. Les microbes eux-mêmes et leurs toxines rencontrent une résistance énergique. L'inflammation est donc une réaction salutaire, un acte curateur; c'est l'organisation de la défense de l'être contre ses envahisseurs.

Cette idée que l'inflammation est un processus utile est complètement opposée aux conceptions anciennes qui voyaient dans la lésion locale la cause de toute la maladie. On redoutait l'inflammation comme une maladie, avant de savoir qu'elle tendait à circonscrire et à guérir l'affection déjà existante. Il y a plus de cinquante ans, Sachs s'élevait déjà contre les théories de son temps et considérait l'inflammation comme une réaction salutaire. Buchner, en 1882, fut en réalité le premier qui formula cette opinion avec clarté et la défendit avec preuves à l'appui. Bouchard soutient depuis longtemps qu'il y a une remarquable opposition entre la gravité de l'infection générale et l'importance de la lésion locale; les septicémies sont graves, tandis que les infections, s'accompagnant d'accidents inflammatoires considérables au point d'inoculation, sont relativement bénignes. Pasteur avait vu que le choléra des poules tue le lapin sans lésion locale, respecte le cobaye en engendrant un abcès. Gamaléia, étudiant le *Pneumocoque*, le *Bacillus anthracis*, le *Vibrio Metchnikowi*, s'aperçoit que la lésion locale est d'autant moins prononcée que l'infection générale est plus accusée, et réciproquement, surtout chez les animaux résistants. En 1889, Neumann s'exprime ainsi : « Sous le nom d'inflammation, nous devons envisager la série des phénomènes locaux qui se développent à la suite des lésions primaires des tissus et *tendent à les guérir*. » Mais nul, au même titre que Metchnikoff, n'a soutenu l'action utile de l'inflammation qu'il fait synonyme de phagocytose, de défense. L'inflammation paraissait même un acte providentiel avant que la découverte des propriétés chimiotactiques des leucocytes ne vienne expliquer leur progression vers le microbe envahisseur. Nous nous sommes longuement étendu sur ces théories. Tous les travaux qui ont démontré la sécrétion, par les cellules de la région enflammée, de substances solubles défensives (bactéricides ou antitoxiques), ont encore contribué à mettre en relief le rôle utile de l'inflammation.

L'inflammation est donc considérée, à l'heure actuelle, comme un accident *utile*. Cela est vrai dans la plupart des cas, surtout en pathologie clinique; mais cette règle souffre, suivant nous, de nombreuses exceptions, spécialement en pathologie expérimentale. Nous estimons que l'inflammation est une réaction de l'organisme, très souvent heureuse, parfois *inutile* ou même *nuisible*. L'inflammation, constamment salutaire, est le pivot d'une théorie par trop vitaliste pour être de tous points exacte. Nous pouvons bien admettre que le leucocyte migrateur va au-devant de l'ennemi à l'aide de la sensibilité de son protoplasma. Nous ne pouvons croire, avec Frænkel, qu'il ait des pensées, une sorte de perception psychique lui faisant discerner les cas où cette sensibilité sera nuisible à l'organisme. Son intervention sera le plus souvent heureuse, car, sans cela, elle aurait depuis longtemps disparu, de par la grande loi de la sélection naturelle, mais elle sera parfois néfaste.

Aux premiers jours des découvertes microbiennes, lorsqu'on considérait simplement le microbe; à la seconde période de l'étude de l'infection, lorsque le microbe et le leucocyte résumaient la lutte, l'inflammation ne pouvait être considérée que comme salutaire. Aujourd'hui nous savons que le microbe agit par des sécrétions, que le véritable irritant est une toxine, un poison soluble, que ces toxines peuvent être phlogogènes loin de la région qui les a vus naître, qu'on peut les isoler et enflammer un tissu sans lui injecter un seul microbe; nous savons qu'on peut puiser dans le monde des substances chimiques non microbiennes et engendrer l'inflammation, même suppurée. L'organisme réagit identiquement dans tous les cas; l'inflammation sera néanmoins utile si le microbe est présent, elle sera inutile ou même nuisible s'il est absent. On pourra objecter que les leucocytes sécrétant les substances antitoxiques, l'inflammation peut ainsi servir à lutter contre des irritants solubles. On dira que le phagocyte détruit les toxines. Cela est vrai, mais dans une classe assez restreinte de faits. Les leucocytes ne sécrètent pas d'antitoxines contre l'essence de térébenthine ou le nitrate d'argent; ces substances sont pyogènes, et cette pyogenèse ne sert qu'à créer un abcès, lésion inutile, mutilant l'organisme sans résultat.

Citons des exemples qui feront mieux comprendre notre pensée.

On frictionne la peau d'huile de croton : une inflammation se produit. Cette réaction est inutile et ne sert qu'à léser l'organisme sans aucun profit. Les tissus souffrent non de l'attaque, mais d'une réaction trop sensible. Qu'arrive-t-il, en effet, si l'on opère cette même friction sur une région où l'inflammation est rendue impossible? L'huile de croton n'a aucun effet nuisible sur la peau, et la région ne souffre pas de l'inflammation. Charrin et Gamaléia ont réalisé cette expérience. Si on frictionne l'oreille d'un lapin avec l'huile de croton, après avoir empêché l'inflammation locale par une injection intra-veineuse de culture filtrée du bacille pyocyanique qui paralyse les centres vaso-dilatateurs, il ne se produit aucun accident au niveau de la friction. On a ainsi rendu service à l'organisme en

l'empêchant de réagir, en le préservant d'une inflammation nuisible.

L'accumulation de leucocytes dans une région enflammée peut avoir pour résultat de disséminer une infection locale. Les injections de tuberculine, pratiquées à des hommes ou à des animaux d'expérience tuberculeux,' constituent un exemple frappant de l'action nocive exercée parfois par l'inflammation. Lorsqu'on injecte 1 milligramme de tuberculine brute à un tuberculeux, même si les lésions sont anciennes et torpides, il se produit, au bout de quelques heures une inflammation localisée autour des lésions tuberculeuses et s'accompagnant de symptômes généraux intenses. Cette poussée inflammatoire remanie le tubercule, et, suivant l'heureuse expression de Virchow, les bacilles *mobilisés* peuvent se répandre dans tout l'organisme qui succombera bientôt à une granulie aiguë [1]. L'inflammation a été, dans ces cas, aussi nuisible que le bistouri du chirurgien transformant en granulie généralisée et mortelle certaines lésions tuberculeuses locales.

L'inflammation peut encore produire des lésions graves non plus au point d'introduction d'une toxine, mais bien dans la région qu'elle traverse pour s'éliminer. Ses effets sont alors néfastes, sans utilité aucune. J. Courmont et Doyon [2] injectent, dans le système veineux d'animaux, des doses variables de toxine diphtérique; celle-ci s'élimine par l'intestin grêle. Les parois de cet organe s'enflamment violemment et deviennent le siège d'une entérite membraneuse qui contribue beaucoup à la mort rapide des sujets.

Les inflammations chroniques sont toutes nuisibles. Les cirrhoses hépatiques, les néphrites, les myélites, les névrites seraient difficilement invoquées comme des types de réaction de l'organisme utiles à sa défense. Ne continuent-elles pas à progresser après la disparition de l'agent provocateur?

L'inflammation considérée en général doit être simplement considérée comme le résultat d'une *réaction organique* de défense, celle-ci pouvant être utile, mais étant parfois néfaste. L'effort curateur peut dépasser le but.

(1) Arloing, Rodet et J. Courmont, Étude expérimentale de la tuberculine. *Annales de l'Université de Lyon*, t. VI, fasc. 1.

(2) Courmont, Doyon et Paviot, *Loco citato*, p. 407.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE GÉNÉRALE
DES LÉSIONS INFLAMMATOIRES

Par le Dr MAURICE LETULLE

Professeur agrégé, — médecin de l'hôpital Boucicaut.

L'étude des altérations anatomiques occasionnées par les différents processus inflammatoires précédemment décrits comporte, pour être de quelque utilité, un certain nombre de divisions un peu schématiques. Non que la série si complexe des causes phlogogènes ne puisse, en maintes circonstances, produire, d'une manière aussi réglée que parfaite, tout un ensemble de lésions histologiques, bien classées dans tel chapitre de pathologie; mais l'inverse a lieu le plus communément. Les descriptions gagnent donc à s'imposer, au début du moins, un certain ordre, sauf à montrer par la suite, dans une sorte de mise au point, les combinaisons multiples, voire désordonnées, des divers types de lésions précédemment isolés.

Un des classements les plus simples consiste à séparer les lésions inflammatoires en deux groupes : aiguës et chroniques, réunis par un nombre indéfini de désordres anatomiques intermédiaires, leur servant de transition (inflammations subaiguës).

Aiguës ou chroniques, les inflammations peuvent se décomposer en deux séries de lésions matérielles : les lésions élémentaires (parenchymateuses) et celles du squelette interstitiel. Nous suivrons d'abord cet ordre

CHAPITRE PREMIER

LÉSIONS INFLAMMATOIRES AIGUËS

I. — ALTÉRATIONS ÉLÉMENTAIRES

Les altérations causées dans un élément cellulaire par un travail inflammatoire aigu diffèrent profondément, selon que cet élément soumis à notre examen vivait encore, ou était déjà mort au moment de l'autopsie, distinction qui nous servira de guide.

Les perturbations subies par un élément vivant en présence d'un processus phlogogénique aigu sont de quatre ordres, à ne considérer que

le point de vue purement anatomo-pathologique. Elles peuvent atteindre : 1° la forme de l'élément; 2° sa nutrition; 3° ses fonctions sécrétoires; 4° ses fonctions de reproduction.

1° **Modifications morphologiques.** — Tout élément cellulaire enflammé, et survivant au choc inflammatoire, est à peu près forcément condamné à une déformation quelconque. Les changements survenus dans la forme des éléments, ou dans leurs rapports topographiques avec les autres parties constitutives des tissus, représentent les signes premiers des lésions anatomo-pathologiques de l'inflammation.

Ces désordres morphologiques sont multiples : on les groupera en déformations, transformations et métamorphoses des éléments enflammés, enfin en perturbations topographiques des éléments dans leurs rapports réciproques.

Déformations. — Les divers éléments cellulaires constituant le tissu conjonctivo-vasculaire soumis à différentes causes inflammatoires sont susceptibles de déformations considérables. Plus leur différenciation s'élève, moins les changements de forme sont nombreux et étendus : les cellules cartilagineuses, les ostéoplastes, par exemple, résistent davantage aux causes désorganisatrices; les endothéliums des membranes séreuses ou vasculaires se déforment avec facilité, sous la moindre irritation inflammatoire.

La contractilité, caractère fondamental, propre à toutes ces cellules conjonctives, explique, sans doute pour une part, le polymorphisme si varié de leurs figures histologiques. C'est ainsi que les cellules endothéliales du péritoine enflammé, n'ayant point succombé au traumatisme expérimental, apparaissent arrondies et tuméfiées sur les points où elles adhèrent encore au squelette de la séreuse. La plaque endothéliale est devenue méconnaissable; cette portion de protoplasma, dont les bords, cimentés aux bords correspondants des cellules adjacentes, formaient un vernis continu, s'est fondue dans le protoplasma réticulé sous-jacent (Ranvier); certaines des travées réticulées ont disparu, d'autres se sont considérablement hypertrophiées, accumulant ainsi, en divers points, par déplacement, d'énormes masses de protoplasma nucléé.

Il est difficile de trouver exemple plus saisissant des remaniements imposés par le processus inflammatoire à la matière vivante. Malgré tout, cependant, l'élément connectif demeure encore identique à lui-même : ses caractères se retrouvent, même quand la cellule endothéliale, déformée et libérée, flotte au milieu de la sérosité péritonéale sous forme d'une grosse cellule géante, pouvant atteindre jusqu'à 100 μ. Chaque cellule desquamée mais survivant au traumatisme est capable, à l'occasion, de s'accoler de nouveau aux mailles épiploïques. On la surprend alors, réparatrice, en train de restaurer la couche endothéliale.

Les mêmes phénomènes s'observeront partout où, dans l'organisme normal, existait une couche endothéliale. En particulier, les capillaires sanguins et les lymphatiques obéissent au même processus. Notons toute-

fois ici une différence fondamentale : la continuité du canal vasculaire pourra être exactement respectée, malgré les extrêmes déformations protoplasmiques de la couche endothéliale. Les pointes protoplasmiques que pousse à l'intérieur comme à l'extérieur le vaisseau enflammé sont, toutes choses égales, identiques aux déformations protoplasmiques des séreuses. Les néoformations capillaires qui en résultent ressortissent à un autre caractère organopathique des processus inflammatoires, que nous aurons occasion d'étudier.

Les épithéliums n'échappent pas davantage aux déformations inflammatoires aiguës. Leurs différenciations fonctionnelles créent, parmi eux, à l'exemple des cellules connectives, une sorte de hiérarchie : à mesure que la série s'élève, le nombre des modifications de forme compatibles avec la vie se circonscrit. Ce qu'on peut, grâce à ces modifications morphologiques, apprécier de la morbidité des éléments épithéliaux enflammés est beaucoup plus restreint que pour les éléments connectifs. Leur mortalité est, par contre, plus fréquente peut-être, et plus facile.

Soumises à une incessante desquamation, les cellules épithéliales de revêtement qui recouvrent les replis cutanés ou muqueux sont plus accessibles aux déformations inflammatoires que les épithéliums glandulaires. Un exemple, simple et démonstratif, est fourni par le coryza aigu. Au milieu du liquide sécrété par la muqueuse des fosses nasales enflammée, on apercevra, dès le début, des cellules épithéliales cylindriques ciliées subissant une série de transformations, qui les amènent à la forme sphérique ; à un moment, la cellule épithéliale peut ressembler à l'un des globules purulents arrivés par diapédèse à la surface de la membrane de Schneider irritée. Souvent, sur un point de la surface de la cellule ronde, la présence de quelques cils vibratiles encore animés, la multiplicité des noyaux logés au milieu du protoplasma, l'absence de glycogène intra-protoplasmique, enfin les masses de mucine incluses, permettront encore un diagnostic différentiel : déformée au dernier point, la cellule épithéliale a conservé quelques-uns de ses caractères biologiques, qui acquièrent, de la sorte, une valeur séméiologique.

Transformations. — Les modifications morphologiques dues à l'inflammation vont fréquemment au delà des désordres que nous venons de rappeler. Un grand nombre d'éléments cellulaires se transforment sur place, de manière à abandonner tel ou tel de leurs caractères considéré comme spécifique.

Les cellules adipeuses, logées dans le tissu cellulaire sous-cutané, dans la moelle des os ou dans l'intimité des espaces interstitiels des viscères, perdent, dès qu'elles viennent à s'enflammer, leur réserve de substance graisseuse : le protoplasma remplit la masse cellulaire, en même temps que le noyau prolifère vigoureusement. Bientôt, l'acide osmique sera incapable de mettre en relief la moindre gouttelette graisseuse au milieu de ces blocs albumineux richement nucléés.

Ainsi transformée, la cellule adipeuse est redevenue, pour un temps, une grosse cellule à noyaux multiples, comparable, toutes proportions gardées, aux cellules à myéloplaxes. La réapparition de fines granulations graisseuses dans ces organes cellulaires sera donc ultérieurement, pour nous, l'indice d'une évolution restauratrice.

Des désordres absolument identiques se produisent dans l'intérieur de chacun des segments inter-annulaires d'un cylindraxe nerveux. Ces cellules adipeuses spéciales, soudées bout à bout, sont emmanchées autour de l'expansion cylindraxile d'une cellule nerveuse. Elles voient, lors de l'apparition d'une névrite aiguë dégénérative, leur gaine de myéline se morceler, leur protoplasma se tuméfier, en même temps qu'intervient une prolifération plus ou moins active du noyau. L'intensité des lésions inflammatoires névritiques, l'influence des procédés dégénératifs auxquels est subordonnée la totalité du cylindraxe, imposeront à l'ensemble des désordres telle ou telle allure, segmentaire péri-axile, dégénérative, etc. ; cependant l'aspect général des souffrances du segment inter-annulaire imposera à l'esprit l'idée d'une transformation plus ou moins complète d'un élément spécialisé, sinon spécifique.



Fig. 29. — Couches musculeuses (fragment) de l'intestin grêle, au-dessous d'une plaque de Peyer enflammée, dans la fièvre typhoïde. — La figure montre la partie inférieure de la couche musculeuse interne et le commencement de la musculaire externe. Toutes les cellules connectives, fixes ou endothéliales, sont tuméfiées, épithélioïdes. Plusieurs ont deux ou trois noyaux. — Grossissement 220/1.

Certaines transformations aiguës élémentaires, pour être moins désorganisatrices que les précédentes, méritent encore une esquisse, en vue d'une démonstration plus convaincante. Sans quitter les éléments connectifs, dont le rôle dans l'inflammation est des plus variés, il est nombre de lésions fort intéressantes à cet égard. On observera, par exemple, dans

les maladies infectieuses, des régions étendues où la totalité des cellules fixes, des endothéliums des vaisseaux ou des espaces lymphatiques apparaissent uniformément tuméfiés, ovoïdes, rappelant d'une manière saisissante la forme, les dimensions et la transparence de cellules épithéliales.

Cette transformation épithélioïde des cellules connectives et des endothéliums est parfois des plus accusées, par exemple dans toute l'épaisseur des couches constitutives des parois de l'intestin grêle, au cours de la fièvre typhoïde. Pour ce cas, il est bon de le noter, la transformation épithélioïde n'est pas forcément circonscrite aux seuls abords de la plaque de Peyer tuméfiée ou nécrosée. La totalité du système lymphatique des différentes couches de l'organe a pu participer au processus (fig. 29).

Les mêmes désordres anatomo-pathologiques se constateront dans l'intimité du tissu réticulé des ganglions lymphatiques, et aussi bien dans la pulpe splénique, sans que la coexistence ou que l'absence de microbes pathogènes constatée ait eu à intervenir, en quelque part que ce soit.

Lors de la néphrite aiguë expérimentale (cantharidienne, Cornil) ou spontanée (diphtéritique, Brault), on rencontre des tubes contournés dont la coupe transversale est remplie par d'énormes blocs de protoplasma cellulaire tellement tuméfiés et si intimement confondus entre eux qu'il est impossible d'isoler en ce point une cellule épithéliale striée. Le cellule spécifique du rein, déchue, est difficilement reconnaissable. Les éléments sont pourtant encore vivants ; leurs noyaux, multiples et volumineux, quelquefois même en état de karyokinèse, le démontreraient au besoin. Mais la matière protoplasmique, imbibée de substances toxiques, remplie de granulations albumineuses, de graisse et de masses protéiques, a désorganisé l'unité élémentaire. Le protoplasma a manifestement perdu de sa spécificité.

Métamorphoses. — Les déformations et transformations des éléments cellulaires sont poussées quelquefois à un degré tel, qu'elles les rendent méconnaissables. Un des exemples les plus remarquables est donné par les modifications rapides des clasmatocytes, au sein d'un îlot de tissu conjonctif enflammé à dessein, d'une manière expérimentale.

Ces éléments monstrueux, puisqu'ils peuvent atteindre jusqu'à 1000 μ de longueur, ne sont que des cellules blanches hautement différenciées. Leur protoplasma se brise, normalement, en grains destinés à l'alimentation des tissus voisins et constitue une réserve nutritive de première importance. Une inflammation aiguë se développe-t-elle? Prend-elle, en particulier, l'allure phlegmoneuse et pyogénique? aussitôt, la clasmatose est modifiée. Ses éléments spécifiques perdent, sur l'heure, les caractères précités : leurs prolongements moniliformes, leurs granulations, leurs bourgeons grumeleux, tout disparaît, par une sorte de contraction, par une involution de la matière vivante : le clasmatocyte retourne à l'état de globule blanc banal.

Les lésions inflammatoires aiguës des membranes séreuses, chez

l'homme, quand elles ne sont point suppuratives, permettent assez souvent d'apercevoir, au milieu de l'exsudat fibrineux, à la surface de la séreuse desquamée, d'énormes cellules polynucléées, ne ressemblant en aucune façon aux endothéliums préexistants. Ces cellules géantes, qui n'ont rien à voir avec la tuberculose bacillaire, libres d'ailleurs le plus souvent de toute inclusion microbienne, sont vraisemblablement des endothéliums métamorphosés. Hypertrophié d'une manière aiguë, leur protoplasma se termine par des prolongements plus ou moins anguleux; il enserre plusieurs noyaux, produits de la vitalité du noyau primitif. Le processus inflammatoire, qui mettait en branle les forces vives de l'élément, s'est-il arrêté brusquement à cet instant? L'intensité de la réaction a-t-elle frappé de mort soudaine l'élément, sans lui permettre d'achever sa multiplication complète? Question insoluble, dans les données actuelles de nos connaissances; à moins qu'on puisse comparer ces hyperplasies abortives des cellules endothéliales aux malformations évolutives des cellules géantes sarcomateuses ou épithéliomateuses.

A côté de ces métamorphoses hypertrophiques, et par opposition, il est bon de signaler les involutions aiguës des éléments épithéliaux enflammés. La conception, déjà ancienne, du retour des éléments spécifiques à l'état embryonnaire ne saurait plus nous occuper. L'examen attentif des faits, dans tout processus aigu et même chronique, montre que les éléments épithéliaux, englobés dans le foyer inflammatoire, sont en état d'atrophie manifeste. Le protoplasma a perdu non seulement une partie de son volume, mais surtout certaines de ses qualités les plus caractéristiques. Sans doute, à première vue, il est difficile de différencier ces épithéliums dégénérés d'avec les diverses variétés de leucocytes auxquels ils sont plus ou moins intimement mélangés, mais la difficulté peut souvent être résolue. La pneumonie fibrineuse aiguë, en remplissant la cavité alvéolaire de fibrine, de leucocytes diapédésés et d'épithéliums desquamés, permet de comprendre les embarras d'un tel diagnostic. A côté de gros éléments arrondis, enserrés dans les mailles de la fibrine, se fixent d'autres éléments arrondis, à noyaux vésiculeux, qui ressemblent autant à un leucocyte qu'à un épithélium irrité. Toutefois, l'épithélium pulmonaire n'est guère incrusté de charbon; on sait que son protoplasma, granuleux, privé de glycogène, n'est point phagocytaire à la façon des leucocytes: enfin, son noyau, vésiculeux, n'a pas d'ordinaire la vitalité et le polymorphisme des éléments blancs du voisinage.

Perturbations topographiques des éléments. — Sous ce terme un peu vague, il est bon d'entendre toutes les modifications morbides subies par les éléments cellulaires dans leurs rapports réciproques, en tant qu'occasionnées par les processus inflammatoires. Il va sans dire que sont mis à part et non comptés tous les désordres mécaniques causés par un traumatisme.

Une lésion inflammatoire développée sur un point quelconque est susceptible, par son volume seul, de déplacer, dévier ou désunir des par-

ties jusque-là homogènes. L'abcès lymphangitique du sein, pour prendre un cas simple, qui comprime et repousse des canaux galactophores, produit dans l'intimité des lobules mammaires une série complexe de désordres, commençant par les déviations d'organes et d'éléments, et allant jusqu'à la compression ou même la rétention de produits sécrétés.

Le cœur, j'entends le myocarde, est l'organe dans le fonctionnement duquel l'ordination des cellules contractiles est des plus capitales. La désintégration des cellules musculaires du cœur selon leurs raies cimentaires d'Eberth, dans les cas, très rares, de myocardite aiguë où son existence paraît indiscutable, représente l'expression la plus complète des désordres consécutifs aux désunions élémentaires.

La lésion de Renaut-Landouzy est facile à reconnaître; elle schématise, jusqu'à un certain point, la désagrégation la plus parfaite des pièces constitutives d'un tissu : toutes les cellules musculaires, vivantes et nucléées, peuvent avoir quitté leurs congénères et ne plus leur être attachées. De simples rapports de contiguïté existent, sur les coupes du cœur bien orientées, là où, normalement, la continuité la plus parfaite et la mieux ordonnée assurait la résistance et la synergie de masses contractiles puissamment conglomérées.

Outre ces dislocations élémentaires, des troubles topographiques moins complets peuvent exister encore, au sein des procédés inflammatoires, et y jouer un rôle important.

Les multiples déformations individuellement subies par les cellules qui composaient le tissu ou l'organe enflammé produiront parfois des désordres secondaires dans l'ensemble des autres colonies cellulaires. S'agit-il, par exemple, du revêtement endothélial tapissant la face interne d'une séreuse? Les éléments irrités, mais non détruits, ne sont pas seulement tuméfiés; ils se déplacent aussi à la surface de la membrane, qu'ils peuvent même abandonner complètement. Ainsi, leurs rapports réciproques, assurés au niveau de leur lame basale par des bords linéaires et anguleux, sont bouleversés. La dislocation de la couche endothéliale tout entière peut, si les circonstances y prêtent, aller jusqu'à une desquamation complète, ou tout au moins par îlots, mettant à nu les travées connectives lamellaires, qui sont le squelette de la membrane.

Le microscope saura montrer, si le moment est favorable, un grand nombre de cellules endothéliales flottant dans la cavité, au milieu de la sérosité inflammatoire, tantôt libres, tantôt enchevêtrées parmi les filaments fibrillaires de fibrine. Ces cellules libérées, de dimensions variables, parfois énormes et véritablement géantes, sont souvent frappées de mort partielle ou générale. Qu'elles aient un ou plusieurs noyaux, que leur protoplasma soit granuleux, granulo-graisseux ou vacuolaire, qu'il soit gorgé de débris hyalins et englobe dans son intérieur des microbes ou d'autres corps étrangers, leur signification aura toujours une même valeur au point de vue qui nous intéresse.

L'évolution ultérieure des lésions, leur restauration, complète ou

entravée, suivant les circonstances, emploieront ceux de ces éléments demeurés encore utilisables. La karyokinèse aidant, comme on peut le constater dès les premiers jours qui suivent le début de l'inflammation non suppurative du péritoine, on retrouvera collés sur les travées lamellaires de la membrane desquamée ces gros éléments plasmatiques, remplis de sucs, avec leurs noyaux en mitose. La réapplication de ces cellules fixes et la régénération, grâce à elles, de la couche endothéliale, constituent l'exemple le plus typique de la réparabilité d'une membrane séreuse enflammée.

La faculté d'ordination, le pouvoir architectonique de cellules adaptées à un but déterminé ont été mis en lumière, de la sorte, par les recherches de Ranvier.

Les perturbations topographiques des cellules, les changements dans leurs rapports réciproques, leurs dislocations mêmes se retrouvent dans l'intimité des organes. Il suffit que les procédés inflammatoires aient conservé une allure assez modérée, de façon à n'avoir point été trop largement destructive. Les organes glandulaires, tels que le foie, la capsule surrénale, en fournissent fréquemment de beaux exemples.

Les hyperplasies nodulaires, qui accompagnent certaines variétés d'hépatite subaiguë ou chronique, communes au cours de la tuberculose pulmonaire, de l'impaludisme ou de la cachexie cardiaque, sont des plus démonstratives. On assiste à une sorte de libération partielle, et par îlots, d'un certain nombre de tronçons de trabécules hépatiques. Le lobule de Kiernan peut se trouver décomposé en quelques organismes secondaires, sphéroïdaux, orientés vers les espaces-portes adjacents au lobule primitif. L'axe des trabécules ainsi disloquées est bouleversé : la forme des colonnettes cellulaires (radiées concentriquement à la veine hépatique) s'est transformée en une série de sinuosités désordonnées, bien appréciables sur les coupes microscopiques. En outre, la forme et le volume des cellules sécrétantes du foie, leur teneur en protoplasma et en nucléine sont grandement modifiés : l'hypertrophie du protoplasma, la prolifération des noyaux avec ou sans karyokinèse, tout démontre que la matière active du foie est perturbée dans son fonctionnement. On comprend combien ces altérations, lorsqu'elles sont étendues, doivent changer le volume, la consistance, la forme et les fonctions mêmes de l'organe envahi.

L'ordination défectueuse et la dislocation d'éléments cellulaires, dont le fonctionnement normal exigeait une orientation déterminée, ne vont pas sans occasionner des troubles plus ou moins graves dans la vie physiologique de l'organisme entier et, partant, de chacun de ses éléments, considéré en lui-même. Pour le foie, par exemple, la rétention de la sécrétion biliaire pourra se reconnaître aux plus ou moins nombreux graviers, aux calculs biliaires microscopiques enchâssés au milieu des trabécules hépatiques; les troubles de la sécrétion glycogénique y seront, après la mort, d'une constatation plus difficile.

Lors des accidents suraigus produits par la désintégration générale de

cellules hépatiques, dans certaines formes d'ictère grave, l'autopsie rapide montre les dislocations les plus considérables des trabécules : c'est un effondrement en masse de lobules entiers, parfois même de la totalité du foie. Dans ces conditions, la mort des cellules sécrétantes n'est pas indispensable pour causer la mort de l'organisme; leurs désunions et leurs désorientations auraient pu suffire.

2° **Troubles de nutrition.** — Tout élément cellulaire, violenté par un molimen inflammatoire insuffisant pour causer sa mort, réagit, s'il le peut, en s'hypertrophiant, à moins qu'il ne subisse l'un quelconque des processus dystrophiques aigus que l'on décrit sous les termes de dégénérescences et d'atrophies.

Les diverses hypertrophies aiguës des cellules englobées dans les foyers inflammatoires ou voisines de ces foyers, sont d'aspects différents, selon les circonstances. Qu'on observe, au deuxième jour, la surface du péritoine expérimentalement enflammé par un procédé chimique aseptique : on apercevra un certain nombre de cellules endothéliales, redevenues connectives et anastomosées entre elles par leurs prolongements, présentant tous les caractères de véritables cellules géantes. Ce sont, surtout au voisinage des vaisseaux de la séreuse, d'immenses placards protoplasmiques nucléés, étalés à la surface des mailles épiploïques. L'hypertrophie aiguë du protoplasma s'est manifestée, bien avant que la substance nucléaire n'ait commencé son travail de multiplication. La karyokinèse, en effet, ne suivra que dans quelques heures; pour le moment, l'élément protoplasmique fait, à lui seul, les frais de l'ébauche de restauration, en bouchant les trous de l'épiploon et en s'appuyant sur les filaments de fibrine fibrillaire exsudée dans la cavité séreuse.

Un tel lacis protoplasmique, soutenu par la mince charpente fibrineuse en question, représente, à proprement parler, non plus une membrane séreuse, mais bien une lame de tissu conjonctif tendant vers la réunion immédiate primitive de ses territoires récemment désunis. On a sous les yeux la preuve de la réaction restauratrice inhérente à toute cellule connective ayant subi, sans y succomber, les frais d'un traumatisme inflammatoire. On reconnaît cette manifestation défensive, inscrite par l'organisme, dans l'intimité de tous les tissus possédant l'une quelconque des variétés de la cellule connective.

Ce molimen hypertrophique, constant au début des lésions inflammatoires, peut être dissimulé sous différents autres actes phlogogéniques concomitants ou consécutifs. L'intensité du processus, par exemple dans les gangrènes aiguës ou les foyers de suppuration, empêche sans doute l'apparition du phénomène réactionnel décrit plus haut, de même qu'elle s'oppose aux exsudations fibrineuses, dont nous aurons à nous occuper. Quoi qu'il en soit, considérée en elle-même, cette hypertrophie aiguë du tissu connectif permet de surprendre sur le fait un des actes de la vitalité cellulaire.

En est-il ainsi pour la seconde classe des cellules constitutives de l'organisme, les épithéliums? Une seule altération aiguë, la *tuméfaction trouble*, a passé longtemps, aux yeux des histologistes, comme la manifestation hypertrophique aiguë des éléments touchés par l'inflammation.

Ce prototype de l'hypernutrition cellulaire sollicitée par un choc inflammatoire paraît aujourd'hui discutable, alors même qu'on y voudrait voir, avec Virchow, l'exemple pour ainsi dire parfait d'une inflammation parenchymateuse aiguë.

La tuméfaction trouble, qu'on l'observe dans les cellules épithéliales du foie, du rein, ou dans les cellules musculaires du cœur, se caractérise essentiellement par l'augmentation de volume de l'élément, qui devient plus opaque. Le protoplasma est manifestement désorganisé; ses granulations constitutives ont perdu leur orientation fondamentale. C'est ainsi que l'épithélium du rein n'est plus strié, et bombe dans la cavité du tube contourné, dont il tend à obstruer la lumière. De même pour le muscle; les fibrilles primitives, plus grosses que normalement et plus sombres, sont de moins en moins bien striées, leur substance se gorgeant de nombreuses granulations protéiques, ou même graisseuses.

Pour tous les éléments atteints de tuméfaction trouble, il est constant que le protoplasma est rempli, surdistendu par un liquide albumineux, infiltré dans ses mailles. S'il s'agit d'une nutrition exagérée, au moins au début, on peut affirmer que cette hypernutrition est en même temps une dystrophie aiguë. La preuve en est dans le grand nombre de granulations graisseuses et protéiques anormalement accumulées à l'intérieur des espaces protoplasmiques.

L'état du noyau, dans chacun de ces éléments tuméfiés, est souvent en contradiction avec l'idée d'une hypertrophie véritable, qui s'accompagne à l'ordinaire d'hyperplasie élémentaire, autrement dit d'une prolifération plus ou moins rapide des noyaux. Dans le foie, plus encore que dans le rein et le muscle, l'accumulation excessive de granulations protéiques autour de la zone nucléaire dissimule l'état du noyau. Ce dernier est souvent vésiculeux, tuméfié, pâle, comme œdémateux; mais la karyokinèse y fait régulièrement défaut, alors que, dans certaines circonstances, la même cellule épithéliale contiendra plusieurs noyaux, visibles sur une coupe bien colorée.

Au cours des lésions inflammatoires, il existe donc, à côté de l'hypertrophie aiguë, des états dystrophiques également aigus. Ces troubles trophiques, d'origine hypertoxique, se caractériseront tantôt par un gonflement anormal de l'élément cellulaire atteint, tantôt par une transformation sur place, partielle ou générale, du protoplasma, tantôt par une diminution de volume, par une atrophie protoplasmique.

Dans le premier groupe, se rangent un certain nombre de lésions diverses : telle est la tuméfaction claire des épithéliums, décrite par Hanot et Gilbert dans le foie cholérique; tels sont aussi le boursouflement des cellules striées du rein et la formation de boules hyalines aux dépens de

la couche superficielle du protoplasma, étudiés par Cornil et Brault dans les néphrites aiguës.

Les atrophies aiguës qui atteignent les éléments cellulaires encore vivants, au milieu des lésions inflammatoires, sont d'ordre varié. Les unes semblent passives, secondaires à une sorte de compression exercée sur les cellules par les produits inflammatoires adjacents. Il en est ainsi, par exemple, pour certaines colonies de cellules épithéliales de la muqueuse bucco-pharyngienne englobées au milieu de l'exsudat fibrineux dense, composant la fausse membrane diphtéritique. Souvent, ces éléments, étirés, maintenus encore bout à bout, sous forme de minces réseaux sinueux, tranchent vivement par leur coloration caractéristique (picro-carmin éosine) et par leur noyau vésiculeux, pâle, sur les filaments de fibrine.

D'autres atrophies aiguës existent encore, non plus secondaires à des troubles mécaniques du voisinage, mais protopathiques, si l'on peut ainsi dire, et d'ordre intime. Dans quelques cas, on ne constate qu'une diminution du volume des éléments irrités, sans modification bien notable de leur forme ou de leur composition histo-chimique. L'aspect est des plus caractéristiques, au niveau des foyers d'hépatite nodulaire aiguë paludéenne : on peut trouver sur la coupe un nombre considérable de cellules du foie atrophiées, non encore détruites. De même, dans la tuberculose miliaire de la capsule surrénale, les épithéliums trabéculaires adjacents à la granulation tuberculeuse apparaissent disloqués, fort réduits de volume, avec un protoplasma densifié, finement granuleux.

Les atrophies aiguës des cellules sont, fréquemment, plus complexes encore. La matière vivante, frappée dans sa nutrition, subit maintes fois des transformations chimiques graves, régressives, considérées par nombre d'auteurs comme de véritables dégénérescences.

La plus commune de toutes est sans contredit la transformation graisseuse du protoplasma. On s'accorde à établir une distinction fondamentale entre l'infiltration graisseuse et la dégénérescence graisseuse des éléments cellulaires. Normalement, la cellule hépatique est susceptible d'imprégner ses mailles protoplasmiques de matières grasses absorbées par le sang de la veine porte. La dégénérescence graisseuse, aussi bien celle qui frappe la cellule hépatique que celle qui désagrége la fibre musculaire, les épithéliums rénaux ou surrénaux, représente une transformation chimique, une métamorphose organopathique des matières albuminoïdes constituant le protoplasma.

Dans ce dernier cas, les fines granulations graisseuses infiltrant la cellule encore vivante s'accumulent autour du noyau, qui demeure invisible à moins d'une technique appropriée (hématoxyline, vésuvine).

D'autres fois, les modifications intimes du protoplasma se traduisent par la formation de cavités, ou vacuoles, qui s'y creusent en nombre variable et semblent remplies d'une substance séro-albumineuse, incolore. Cet état vacuolaire, qui indique une souffrance réelle, n'appartient pas seulement

aux éléments connectifs, en particulier aux grosses cellules blanches macrophages diapédésées, on l'observe également dans la plupart des épithéliums, aussi bien de revêtement que glandulaires. Suivant les cas, ces vacuoles demeurent ainsi, ou bien logent dans leur intérieur des corps étrangers inanimés ou vivants : microbes pathogènes, susceptibles d'être ingérés par les cellules, cellules blanches, vivantes ou mortes, bien reconnaissables. Souvent, les vacuoles en question sont, au contraire, vides, uniquement occupées par une sérosité banale. Dans ce dernier cas, l'état vacuolaire semble correspondre à une désorganisation dystrophique : c'est la preuve d'une vitalité amoindrie, corroborée d'ailleurs par d'autres lésions concomitantes, telles que l'état vésiculeux du noyau, la désintégration fibrillaire des cylindres primitifs de la cellule musculaire, l'atrophie granuleuse du protoplasma, etc.

5° **Troubles de sécrétion.** — Au point de vue anatomo-pathologique pur, les preuves matérielles des perturbations sécrétoires dues aux lésions inflammatoires sont nombreuses, mais n'ont pas toutes la même valeur. Il faut tenir compte, en effet, de la gène mécanique occasionnée dans la vie fonctionnelle des éléments situés en amont d'un obstacle phlogogénique. Lorsqu'on trouve, sur une coupe du foie, un nombre plus ou moins considérable de cellules hépatiques remplies de granulations pigmentaires biliaires, d'une part, et de l'autre les canaux biliaires extralobulaires farcis de cellules épithéliales desquamées, et engainés par d'énormes quantités de leucocytes chargés ou non de microbes pathogènes, le problème est simple : l'ictère par rétention intra-lobulaire se rattache alors à une stase mécanique de la bile sécrétée, mais retenue dans l'intimité des cellules hépatiques. Il n'en est plus de même lorsque les cellules du foie apparaissent gorgées de pigment ocre, alors que les voies biliaires sont manifestement normales. Ici, les troubles de la fonction sécrétoire sont beaucoup plus intimes, la gène mécanique n'ayant en aucunement à intervenir (cirrhoses pigmentaires).

L'inflammation détermine des hypersécrétions souvent encore appréciables à l'autopsie. Les épithéliums muqueux irrités sécrètent en abondance la mucine. Sur une coupe de la trachée, par exemple, on peut apercevoir, sortant à flots d'une grosse glande muqueuse, un bloc énorme de mucine adhérant au goulot glandulaire et s'enfonçant profondément dans l'intérieur des acini dilatés et desquamés. De même, sur le trajet du tractus intestinal, toute lésion inflammatoire aiguë, même circonscrite, sollicite autour d'elle non seulement une hypertrophie plus ou moins considérable des glandes de Lieberkühn, mais encore une hypersécrétion muqueuse de la totalité des épithéliums cylindriques glandulaires.

Le phénomène se révèle identique, au moins quant à ses effets, au sein de tout foyer inflammatoire du tissu conjonctivo-vasculaire. Les hyperplasies élémentaires et les néoformations de vaisseaux, dont la vitalité formera le tissu de bourgeons charnus, s'accompagnent d'une production

exagérée de mucine interstitielle. En même temps, a lieu un apport anormal de matière glycogène au sein du tissu de granulation.

4° **Fonctions de reproduction.** — L'inflammation exagère au maximum les fonctions de reproduction des éléments irrités. Les cellules qui se sont tuméfiées sous la poussée phlogogénique entrent en prolifération. C'est dire que les noyaux subissent les stades de la multiplication nucléaire, tantôt directe, tantôt indirecte, selon le molimen histogénétique attribué à chaque variété de cellule.

A ce point de vue, remarquons que les hyperplasies cellulaires inflammatoires pourront revêtir l'un des deux types suivants : 1° coordination, élaborant de nouvelles couches, pour ainsi dire normales quant à leurs dispositions architectoniques ; 2° désordination, bouleversant les rapports réciproques, le volume, la forme même des parties envahies. Les allongements hypertrophiques des glandes de la muqueuse utérine dans les métrites, les hypertrophies des glandes de Lieberkühn au voisinage des ulcérations dysentériques, sont des exemples du premier groupe. Les néomembranes inflammatoires exsudatives développées à la surface de la plèvre, du péricarde ou du péritoine, au cours de l'inflammation aiguë des séreuses, donnent une idée des hyperplasies désordonnées.

Dans l'une et dans l'autre des deux variétés, chaque élément, considéré en lui-même, est susceptible de devenir le centre d'une hyperplasie totale et complète, ou, au contraire, déviée ou incomplète. De ces deux modes d'hyperplasie, le premier, celui qui fait proliférer en masse l'élément cellulaire et sa descendance, est le plus commun, le plus banal : par lui, le tissu conjonctif enflammé végète de la manière exubérante qu'on sait, comble les cavités d'abcès, remplit les plaies suppurantes, etc. L'autre a quelque chose de plus discret, correspond à des procédés inflammatoires moins francs, je dirais plus spécifiques, si ce terme avait quelque valeur au point de vue purement cellulaire, et s'il n'était pas désormais entendu que la spécificité n'appartient qu'aux causes, non aux lésions. Toutes les variétés de *cellules géantes* vraies, c'est-à-dire formées aux dépens d'une seule cellule, soit connective, soit épithéliale, irritée, polynucléée mais non divisée, appartiennent à ce groupe des hyperplasies incomplètes (fig. 30) ; peut-être seraient-elles mieux dénommées déviations formatives inflammatoires. La présence, fort temporaire, dans le torrent circulatoire d'un nombre considérable de globules rouges nucléés (hématies à noyaux simples ou bourgeonnants), au cours de diverses infections expérimentales ou spontanées, est un phénomène du même ordre.

Ceci dit, esquissons les caractères généraux des hyperplasies nucléaires. La multiplication directe des noyaux, le premier des procédés de multiplication étudiés par les histologistes, n'appartient plus guère aujourd'hui qu'à quelques cellules blanches. Tous les autres éléments tant soit peu différenciés peuvent montrer, sur les coupes bien préparées de tissus recueillis à temps, les différents stades de la division indirecte de leur noyau.

Seuls, peut-être, les lymphocytes, les globules blancs éosinophiles et les leucocytes polynucléaires possèdent encore le pouvoir de la division directe. Tous les autres éléments conjonctifs offriront, dans certaines conditions favorables, les différents stades de la karyokinèse, preuve de la tendance de l'organisme à la réparation des désordres produits par les nécroses cellulaires voisines, signe d'un effort vers la régénération des tissus.

Souvent, l'histologie démontre alors l'exubérance du travail, les procédés de réparation ayant dépassé les limites normalement imposées au

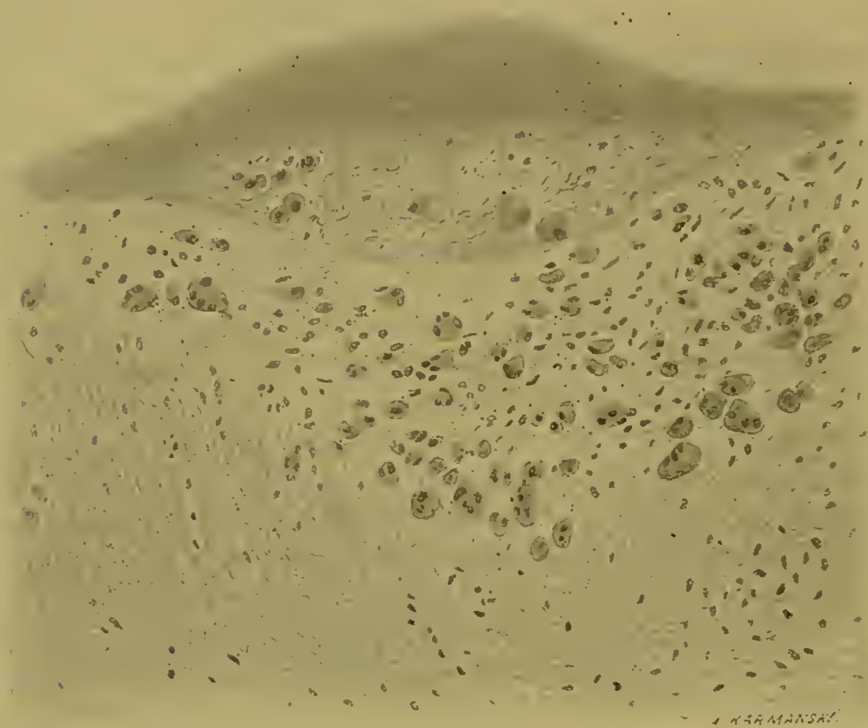


Fig. 50. — Endocardite légère, exsudative; la couche pseudo-membraneuse contient quelques cellules endothéliales tuméfiées. Les régions sous-jacentes conjonctivo-élastiques montrent quelques-unes de leurs cellules fixes devenues énormes, véritables cellules géantes poly-nucléées. L'inflammation respecte les couches profondes de la séreuse. — Grossissement : 150/1.

tissu ou à l'organe enflammé. Là commence, effectivement, un état nouveau des lésions hypertrophiques. L'œil constate une sorte de pléthore néo-cellulaire, qui est comme la signature anatomique de l'énergie vitale et de la réparabilité organique, dont les hyperplasies cellulaires sont le procédé le plus directement accessible à nos moyens d'investigation.

Par ordre de fréquence, ce sont les éléments de la série conjonctive qui subissent le mieux cette végétation intensive, où le microscope laisse constater que le but a été largement dépassé. Dans la zone enflammée, les éléments fixes se multiplient en masses innombrables; ils créent, au milieu des espaces plasmatiques élargis, de riches colonies de cellules tuméfiées : éléments épithélioïdes, jeunes fibroblastes munis de prolongements destinés à assurer la formation de la gangue interstitielle, etc.

Pendant ce temps, les endothéliums vasculaires poussent, dans tous les sens, leurs pointes protoplasmiques. Celles-ci vont à la rencontre d'autres prolongements identiques, pleins ou creux, ce qui assure, pour un temps variable, l'irrigation sanguine, néo-vasculaire, du foyer inflammatoire. Il semble même que ces vaisseaux capillaires en travail de néo-genèse rencontrent, s'ils ne les créent, des cellules vaso-formatives destinées à organiser les couches connectives, les anciennes aussi bien que les néo-formées.

Un travail hypertrophique aussi énorme s'accompagne d'un apport extraordinaire de globules blancs en grande majorité polynucléaires, proliférés aux dépens de la moelle des os. On les découvre logés un peu partout, non seulement autour des vaisseaux, mais encore dans les cavités les plus reculées, dans les interstices épithéliaux, voire dans l'intérieur des protoplasmas cellulaires. Les déchets de la vie rapide à laquelle sont destinées les parties se retrouvent, tantôt sous forme de fragments nucléaires ou protoplasmiques flottant au milieu des sucs épanchés, tantôt à l'état de masses incluses à l'intérieur des divers éléments connectifs doués du pouvoir phagocytaire, endothéliums vasculaires, cellules fixes, leucocytes mononucléaires (macrophages et microphages).

Les épithéliums prolifèrent aussi, dans des proportions variables, pour peu que la cause inflammatoire n'ait pas été trop profondément destructive. A la surface de la peau, les épithéliums malpighiens, excités par les désordres du derme sous-jacent, se multiplient avec une rapidité extrême, qui n'est pas toujours en rapport avec la valeur phlogogénique de la cause irritante, les végétations papillaires de la peau le démontrent. Les cellules graisseuses des glandes sébacées suivent la même évolution.

Au niveau des canaux glandulaires, les épithéliums de recouvrement prolifèrent quelquefois au point d'oblitérer plus ou moins complètement la lumière du canal. L'angiocholite des canaux périlobulaires en est un exemple typique; les proliférations épithéliales, outre la desquamation des éléments hyperplasiés, sont susceptibles d'y occasionner un ictère par rétention, tant l'obstacle peut être absolu. L'intoxication cantharidienne du rein ne parvient-elle pas, elle aussi, à déterminer une inflammation catarrhale des canaux collecteurs de la pyramide de Malpighi, avec obstruction plus ou moins complète?

Certaines variétés d'inflammation diffuse du foie, causées par le paludisme, peut-être aussi par l'alcoolisme et la tuberculose, s'accompagnent de proliférations épithéliales circonscrites, nodulaires, hyperplasiques, dans lesquelles la multiplication des cellules du foie peut devenir excessive. Petites ou grosses, contenant un ou plusieurs noyaux, les cellules hépatiques sont le plus ordinairement déformées, désordonnées, pigmentaires ou graisseuses. Point capital, jamais elles ne pénètrent hors des limites assignées à la trabécule hépatique dans l'agencement embryogénique de la matière constitutive de l'organe. C'est dire que les canaux biliaires, d'une part, de l'autre les capillaires sanguins et la veine centrale du lobule, ne donnent jamais accès dans leurs cavités à aucun des épi-

théliums néo-formés. Ce caractère constitue l'élément fondamental du diagnostic entre les hyperplasies inflammatoires du foie, même les plus tumultueuses, et ses transformations tumorales adénomateuses; ces dernières, en effet, pourront toujours, à un moment quelconque de leur évolution, envahir avec la plus grande facilité les cavités vasculaires sanguines, portes et même sus-hépatiques, qui les côtoient.

Nécroses élémentaires. — Bien différents sont les caractères anatomo-pathologiques assignés aux éléments cellulaires lorsqu'ils ont été frappés de mort au sein des tissus vivants.

A bien considérer l'ensemble des processus inflammatoires, les *morts élémentaires* composent la base même des manifestations histo-chimiques du choc inflammatoire. Les cellules mortes se présentent sous différents aspects microscopiques, souvent fort dissemblables. Tantôt, la destruction de l'élément sera produite d'une manière si aiguë qu'elle en aura respecté la forme, les rapports, jusqu'à la plupart des caractères apparents de structure; mais le noyau de la cellule aura disparu et les réactions histo-chimiques du protoplasma et de la substance nucléaire seront changées : telle est la nécrose sidérante.

Tantôt, la mort de l'élément a été plus compliquée; le protoplasma et le noyau ont dû passer par une série d'altérations chimiques successives, de désintégrations moléculaires telles, que les caractères extérieurs et la structure générale de l'organe se sont modifiés de fond en comble : telles sont les dégénérescences élémentaires, dont les rapports avec les processus phlogogéniques paraissent cependant discutables à certains auteurs.

La nécrose aiguë totale d'un élément n'a pas toujours le même aspect. Les éléments connectifs perdent souvent leurs rapports et se fondent en masses amorphes, coagulées, dont l'ensemble contribue à former la *fibrine*. La production de la fibrine, partout où elle a lieu, est un problème complexe qui n'est pas encore aujourd'hui totalement élucidé. La participation des éléments connectifs peu différenciés paraît établie; leur transformation fibrineuse fait partie des nécroses de coagulation, comme nous le verrons plus loin, à propos des exsudats inflammatoires.

Cependant, quand on examine les épithéliums frappés de mort au milieu des différents processus inflammatoires, on constate qu'eux aussi sont susceptibles de subir une sorte de transformation fibrinoïde, très comparable, sinon identique, à celle qui produit la fibrine dans l'intimité des tissus organiques et à la surface des membranes séreuses. Les cellules profondes du corps muqueux de Malpighi, nécrosées en masse au centre d'une papule variolique, rappellent, toutes choses égales d'ailleurs, les blocs cellulaires momifiés au milieu des canaux glandulaires de la muqueuse de l'estomac, dans l'empoisonnement par l'acide chlorhydrique. De même, les cellules musculaires du cœur et les faisceaux striés des muscles de l'abdomen nécrosés, d'une manière aiguë, au cours des maladies infectieuses et surtout de la fièvre typhoïde, ressemblent, d'une manière

presque identique, aux coagulations aiguës expérimentales obtenues, sur un animal vivant, par l'injection intra-musculaire de nitrate d'argent, de térébenthine ou de mercure métallique.

Sans doute, des différences, portant sur quelque détail obtenu par les réactions colorantes ou par les jeux de la lumière transmise au microscope, seront signalées à propos de tel ou tel élément mortifié. Ainsi, la dégénérescence vitreuse des cellules myocardiques (Zenker, Hayem), avec ses cassures brillantes, avec ses blocs translucides, jaunâtres par le picro-carmin, diffère de la nécrose aiguë des épithéliums striés des tubes contournés décrite dans les maladies infectieuses, en particulier dans la diphtérie, et les larges nappes de mortifications élémentaires et interstitielles formant, dans l'intestin grêle typhoïdique, la plaque dure aux dépens du tissu réticulé, ne leur ressemblent guère. Or, ces diverses lésions, dissemblables en apparence, sont identiques au fond : la note dominante, pathognomonique pourrait-on dire, de leurs désordres élémentaires est la fixation, la momification suraiguë des protoplasmas cellulaires.

La caractéristique histologique de ces nécroses aiguës totales est la transformation du protoplasma, qui se métamorphose en un bloc sec, cassant, analogue à la fibrine du caillot sanguin. Mourant, ou mort, l'élément se coagule, à la façon de la matière fibrinogène exsudée à la surface d'une séreuse; mais, tout en perdant son noyau, il conserve sa forme générale. S'il n'en acquiert la composition chimique, au moins prend-il l'apparence de la matière fibrineuse. Telle est la nécrose coagulante, de Weigert, mieux dénommée nécrose fibrinoïde, puisque le mot de nécrose de coagulation a paru prêter à confusion.

Dans leur ensemble, les autres mortifications aiguës atteignant les éléments cellulaires déterminent des transformations régressives du protoplasma : la matière vivante subit alors des désorganisations moléculaires méritant plus ou moins justement le nom de *dégénérescences* ou d'*atrophies*. Qu'un embolus fibrineux vienne, par exemple, oblitérer le rameau terminal d'une artériole rénale, une branche importante de l'artère coronaire, ou de la sylvienne, l'ischémie soudaine qui en résulte frappe de mort aiguë la plupart des éléments cellulaires compris dans la zone irriguée par ledit vaisseau en souffrance. Voués à la mort rapide, les protoplasmas élémentaires subiront dès lors, sur place, une atrophie granulo-graisseuse aisément décelable par les vapeurs d'osmium. L'effondrement ultérieur des éléments désorganisés et leur pulvérulence terminale ne seront plus qu'affaire de temps. A la périphérie de l'infarctus, les globules blancs migrateurs viendront chercher les particules mortifiées et la graisse, les emporteront et, finalement, détergeront peu à peu le foyer nécrobiotique. Les coupes microscopiques du rein, du cerveau ou du cœur permettent de suivre, pas à pas, le mécanisme des lésions effectuées, puis leur organisation cicatricielle.

Les maladies infectieuses, aussi bien que les intoxications aiguës, parviennent à produire dans l'intimité de différents organes une dégéné-

rescence graisseuse aiguë de tels ou tels éléments, aussi évidente et non moins définitive que celle consécutive à l'ischémie par infarctus embolique ou thrombosique. Les épithéliums du rein, du foie, du poumon, les cellules musculaires du cœur, enfin l'ensemble des leucocytes, plus particulièrement peut-être les lymphocytes et les leucocytes mononucléaires, payent leur tribut à la dégénérescence graisseuse toxi-infectieuse. Le pus représente l'expression la plus complète des altérations colliquatives élémentaires causées par une infection aiguë : la dégénérescence graisseuse des éléments cellulaires s'y combine avec les atrophies granuleuses et granulo-pigmentaires, avec la pulvérisation et la dégénérescence muqueuse de la presque totalité des substances englobées dans le foyer pyogénique.

L'atrophie granuleuse aiguë la plus extrême peut se rencontrer tellement étendue dans certains organes, qu'elle devient la cause des accidents mortels : ainsi, au niveau du foie, l'histologie démontrera parfois la mort suraiguë, généralisée, de l'ensemble des cellules hépatiques composant non pas tant quelques lobules, mais même la totalité de l'organe glandulaire. Telle est l'atrophie jaune aiguë du foie : toutes les trabécules hépatiques, disloquées, sont réduites en poussières d'un jaune d'or, comme si quelque poison aigu, dissolvant, était venu corroder et dessécher la totalité des protoplasmas cellulaires. Le contraste est d'autant plus frappant que les canalicules biliaires périlobulaires auront pu, dans certaines observations, conserver leur intégrité anatomique.

La dernière expression, la lésion résiduale par excellence des mortifications élémentaires, est la pulvérulence, l'effritement par parcelles fragmentaires des substances protoplasmiques et nucléaires : on l'observe dans l'intérieur des infarctus, des foyers suppuratifs et des îlots gangreneux : la mort a frappé, pourrait-on dire, ici, d'une manière traumatique, les éléments normaux ou déjà pathologiques, et elle en a opéré la disjonction et la pulvérisation pigmentaire. On arrive ainsi à la diffluence colliquative, dans laquelle interviennent, pour une part variable, les épanchements de sérosité puriforme, de lymphe sanieuse, et même les hémorragies.

II. — LÉSIONS DU SQUELETTE INTERSTITIEL

La gangue interstitielle, que nous considérons comme composée des différentes variétés du tissu conjonctivo-vasculaire, prend une part décisive aux processus inflammatoires. Sa prédominance est souvent portée au point que les lésions connectives paraissent jouer le rôle capital dans l'évolution des désordres histologiques. Il va sans dire que le sang et la lymphe font partie de ce département anatomique, spécialisé dès les premières heures de la vie embryonnaire.

Il est bon d'accepter une division fondamentale dans l'exposé des altérations inflammatoires du tissu conjonctif, la suivante : les parties soumises à l'examen microscopique étaient encore vivantes, ou déjà mortes au

moment de l'autopsie. A cette division principale, nous ajouterons encore un correctif : le tissu conjonctif enflammé soumis à l'examen est déjà ou n'est pas encore en voie de restauration.

Les altérations de la gangue interstitielle vivante peuvent être réparties en quatre groupes : l'*œdème*, les *hémorragies*, l'*hyperdiapédèse* et les *exsudats*.

L'œdème. — La transsudation de la sérosité du sang est la règle au voisinage de la plupart des lésions inflammatoires aiguës. A ce point de vue, l'œdème prépare, accompagne, ou suit la diapédèse des éléments sanguins et les exsudats fibrineux. On rencontrera donc, sur les coupes suffisamment préparées, les signes d'un épanchement de sérosité albumineuse, partout où le processus phlogogénique s'accompagne de la plus légère hyperhémie. Une cavité séreuse existe-t-elle normalement au voisinage du foyer inflammatoire? la sérosité pourra s'y être accumulée à un point tellement marqué, que cette lésion attirera, au premier abord, toute l'attention : l'hygroma, l'hydarthrose, et même la pleurésie ou la péricardite séreuses, secondaires aux lésions infectieuses du voisinage, en donnent une démonstration.

L'œdème aigu révélateur de la lymphangite ou de l'érysipèle cutané se produit par un même mécanisme : les voies lymphatiques adjacentes peuvent n'être qu'incomplètement oblitérées par des bouchons fibrino-leucocytiques lâches, chargés ou non de streptocoques. Les cellules plasmatiques des espaces connectifs, modérément tuméfiées, avec leurs noyaux faiblement irrités, ne représentent qu'une légère évolution réactionnelle, au contact d'une lymphe à peine plus riche en leucocytes que normalement, les espaces péri-vasculaires seuls exceptés.

De même, pour les œdèmes qui accompagnent la phlébite aiguë : autour du vaisseau enflammé, thrombosé complètement ou d'une manière imparfaite, les voies lymphatiques sont remplies de globules blancs, infiltrés d'ailleurs quelquefois dans la totalité des parois vasculaires. Les mailles interstitielles du tissu cellulo-adipeux, sous-cutané et profond, présentent, à des distances variables, de ces épanchements séreux, nullement phlogogéniques au début et ne pouvant guère s'expliquer par des oblitérations lymphatiques, le plus souvent absentes (phlegmatia alba dolens des femmes en couches). La participation, certaine, du système nerveux périphérique au processus inflammatoire appelle une démonstration histologique, qui me paraît, aujourd'hui encore, trop incomplète.

Certaines infections suraiguës, circonscrites, s'accompagnent d'un œdème diffus péri-infectieux considérable : l'œdème de la pustule maligne n'est pas moins démonstratif, à cet égard, que les observations d'œdème aigu des replis aryténo-épiglottiques consécutifs, par exemple, à l'amygdalite phlegmoneuse streptococcique. Pour les viscères, le même processus peut être observé : ainsi, dans le poumon atteint de l'une quelconque de ces pneumonies bâtardes infectieuses (grippe, maladie des perruches, etc.),

mieux étudiées depuis quelque temps, autour des îlots de pneumonie alvéolaire, hémorragique ou catarrhale, le microscope montre de larges espaces où les voies aériennes sont gorgées d'une sérosité albumineuse, jaune sale par le picro-carmin, rose pâle par l'éosine, aussi pauvre en éléments cellulaires et dépourvue de germes infectieux, que le foyer inflammatoire central en est surchargé.

Les hémorragies — Il est fréquent de noter la présence de suffusions sanguines ou d'ecchymoses à l'autopsie d'un grand nombre de maladies infectieuses; ces petits foyers hémorragiques se répartissent un peu partout, plus particulièrement peut-être à la surface des téguments et dans les espaces connectifs sous-jacents aux séreuses. Le péricarde, l'endocarde et la plèvre représentent, à ce point de vue, des régions privilégiées.

De telles hémorragies minuscules n'ont rien de spécifique, malgré la présence possible de germes pathogènes ordinaires, spécialement du streptocoque et du pneumocoque, au milieu des amas d'hématies. Toutes les maladies infectieuses, y compris la tuberculose, et surtout la variole, dans leurs formes malignes, s'accompagnent quelquefois de vastes hémorragies profuses. La plèvre, le péricarde, les méninges sont, en pareilles circonstances, le siège de ces raptus sanguins; mais c'est le poumon et le rein qui paraissent le plus ordinairement touchés.

En Europe, une maladie infectieuse hyperthermique, terminée par la mort rapide, au milieu d'accidents hémorragipares excessifs, tels que les rash, les hématuries, les ruptures musculaires, doit faire penser d'abord à la variole, alors même que l'inspection méticuleuse pratiquée sur le cadavre, du pharynx, de la bouche et de la surface tégumentaire, n'y décélerait aucune trace d'éruption, même avortée.

Pour ces formes hémorragiques des infections, l'examen méthodique des vaisseaux sanguins voisins des foyers est ordinairement négatif; il semble que les globules rouges du sang aient transsudé par diapédèse, sans déterminer de ruptures vasculaires. La crase du sang est altérée, et les lésions mécaniques ne préexistent pas, semble-t-il, aux épanchements des hématies.

Dans un autre groupe de faits, le contraire a lieu; les foyers apoplectiques se rattachent manifestement à des altérations matérielles de l'appareil cardio-vasculaire. Le molimen hémorragique a été actionné, d'une manière ostensible, par une perturbation anatomo-pathologique préalable : les apoplexies du poumon, consécutives aux infarctus emboliques ou thrombosiques de l'artère pulmonaire, sont de ce nombre. D'autre part, l'histoire de l'infarctus hémorragique lobulaire ou plurilobulaire, autochtone et survenant comme épiphénomène d'une maladie infectieuse, se constitue peu à peu, à l'aide d'observations nouvelles.

Bien des cardiaques anciens, s'infectant à l'occasion d'une attaque d'asystolie, sont atteints par exemple de phlébite aiguë périphérique, qui s'embolise dans le poumon. D'aucuns, plus simplement, font dans

l'intimité même de leur parenchyme pulmonaire des infections bronchiques et péri-bronchiques, qui se compliquent de phlébite ou d'artérite pulmonaires, dont l'expression anatomo-pathologique commune se résume en la production d'infarctus banaux, suppurés ou non.

Dans le même ordre d'idées, ne voit-on pas, quelquefois, la pyléphlébite aiguë, née d'un endroit quelconque du tractus intestinal, monter jusqu'au niveau du foie et, ayant oblitéré sur un point l'ensemble des vaisseaux sanguins veineux et, par propagation circonscrite, les artères voisines, produire une apoplexie partielle de l'intestin grêle? Ici aussi, l'infection sanguine présida au début des manifestations inflammatoires et les lésions mécaniques, en obstruant le cours du sang, n'ont fait que surajouter leurs dégâts matériels aux processus phlogogéniques.

On connaît encore des cas où l'infection aigüe, partielle, se localise sur un point tellement circonscrit d'un canal vasculaire qu'elle en cause la perforation : l'endocardite ulcéreuse à coli-bacille, ou causée par tout autre microbe pathogène, parvient quelquefois à corroder non seulement les valvules sigmoïdes de l'aorte, par exemple, mais encore l'origine même de l'aorte, au-dessus du septum, pour, de là, aller rompre, en un point quelconque de la base du cœur, l'épicarde, après avoir disséqué les couches musculaires de l'organe; un hémopéricarde termine la scène. La rupture suraiguë d'une des artères de l'encéphale, survenant au cours de la syphilis secondaire, et tuant par hémorragie méningée, intra ou sous-arachnoïdienne, rentre dans la même catégorie de faits ; le microbe, encore inconnu, qui transforme par inflammation nodulaire la totalité des parois de l'artère sylvienne, sur un point circonscrit, n'agit pas autrement, en effet, que le streptocoque dans l'endocardite ulcéreuse. La seule différence, fondamentale à la vérité, réside en la circonscription et la durée des destructions élémentaires par diverses substances toxi-infectieuses.

L'hématomyélie, capable de dilacérer, en quelques instants, une portion considérable de la moelle épinière, se range également, on n'en saurait douter, dans le cadre des infections aiguës apoplectiformes circonscrites aux viscères.

L'hyperdiapédèse. — Si, comme le démontre la physiologie pathologique, la diapédèse exagérée des globules blancs n'est ni l'élément constant ni la condition nécessaire d'un processus inflammatoire aigu, on ne saurait nier qu'elle y fait rarement défaut, à condition de la rechercher avec soin et dans toute l'étendue de l'organisme, en particulier dans les régions richement munies de tissu lymphatique.

Toute discussion théorique à part, voyons comment se comporte dans les organes cet acte inflammatoire par excellence, qu'un mot caractérise, l'hyperdiapédèse.

L'accumulation des leucocytes dans les espaces conjonctifs interstitiels est le caractère distinctif permettant de reconnaître, à première vue, le processus hyperdiapédétique. Les fentes connectives sont occupées à

l'état normal, par une minime quantité de lymphe interstitielle accompagnée de quelques leucocytes; les travées conjonctives qui les limitent, de part et d'autre, sont tapissées par ces minces cellules fixes, largement anastomotiques, étudiées par Ranvier et par Renaut.

Qu'un molimen inflammatoire apparaisse dans le voisinage, qu'il soit septique, microbien, toxique, ou simplement traumatique et représenté, dans ce dernier cas, par un corps étranger, aussitôt l'aspect des parties se transforme. Les vaisseaux sanguins se voient plus nettement, les capillaires sont élargis; dilatées, gorgées de globules rouges, les veinules se montrent entourées d'un manchon de leucocytes. Ces éléments, sur les coupes transversales de la veinule, peuvent même être saisis en voie de migration à travers la paroi. Pour peu que la lésion ait eu quelque durée, bientôt la veinule paraîtra comme enclavée dans une palissade d'éléments ronds, polynucléaires le plus ordinairement, et, point décisif, parfaitement vivants.

Telle est la description classique, à laquelle, depuis Cohnheim, il n'y a eu rien à ajouter, sauf quelques détails d'une importance secondaire. L'hyperdiapédèse n'est pas seulement périveineuse, elle est aussi péricapillaire; en un mot, la présence des cellules blanches n'est pas nécessairement systématisée. Le temps, d'une part, et, de l'autre, les diverses causes phlogogéniques accumulent les éléments diapédésés partout où une fente lacunaire existe susceptible de se laisser distendre, sous l'afflux de la lymphe, par des corps étrangers aussi vivants, aussi contractiles que les globules blancs.

Conséquence pratique, il faut s'attendre à rencontrer telles ou telles de ces cellules blanches, spécialement les lymphocytes et les leucocytes polynucléaires, sitôt que leur migration n'aura pas été matériellement impossible. Second détail, la présence, la proximité même des vaisseaux sanguins n'est, au point de vue anatomo-pathologique, qu'une des conditions adjuvantes, non pas l'élément nécessaire du phénomène essentiellement vital de l'hyperdiapédèse : la kératite aiguë, les lésions de la chondrite, dans lesquelles l'accumulation de leucocytes, au milieu des tissus invasculaires est de règle, pourraient servir de preuve.

Dès qu'elle existe, l'hyperdiapédèse inflammatoire, légère ou excessive, circonscrite ou diffuse, dessine une lésion interstitielle aiguë, d'un diagnostic habituellement facile. Les différentes matières colorantes des noyaux, le carmin, l'hématoxyline, la thionine en particulier, donnent à la coupe un aspect caractéristique. Si les mailles connectives envahies sont couchées parallèlement à la surface, les leucocytes tassés dans leurs cavités esquissent des boyaux ou des traînées fusiformes vivement colorés: les bandes connectives paraissent d'autant plus minces que la surcharge en éléments lymphatiques est plus grande. Sur les coupes transversales, on peut voir les vaisseaux engainés au milieu de placards leucocytiques larges, sinueux, ou même anastomotiques; le tout est proportionné à la violence du raptus hyperdiapédétique. Remarquons toutefois qu'il n'y a là

aucun des caractères d'un foyer suppuratif, alors même que des microbes pathogènes, pyogènes à l'occasion, y seraient reconnaissables. En d'autres termes, hyperdiapédèse et suppuration ne sont nullement synonymes, au point de vue microscopique.

Il y a plus; sur un point donné d'une coupe histologique, l'accumulation d'un nombre considérable de cellules blanches, sous forme d'amas plus ou moins régulièrement arrondis, assez volumineux même pour produire une tache punctiforme visible à l'œil nu, peut n'être qu'un détail de la structure normale de l'organe examiné. Par exemple, un grand nombre de muqueuses possèdent, normalement, dans leurs couches profondes, des îlots de tissu conjonctif réticulé. Ces points lymphatiques, véritables ganglions microscopiques, très nombreux dans la muqueuse de l'estomac, le long de la muqueuse bronchique, se reconnaîtront aux principaux caractères suivants : 1° l'amas de globules blancs, arrondi ou anguleux, est régulier, toujours bien délimité sur ses bords; 2° les éléments normaux du voisinage, glandes gastriques, acini des glandes muqueuses bronchiques, muscles lisses, n'affectent avec l'îlot lymphatique que des rapports de contiguïté : ils ne réagissent aucunement les uns sur les autres; 3° le lavage, au pinceau, du nodule lymphatique, après avoir chassé la plus grande partie des lymphocytes, découvre un squelette de tissu réticulé, aisément reconnaissable à ses insertions directes sur la paroi externe des capillaires sanguins, qui forment comme les assises de la masse conjonctivo-vasculaire.

Il est encore un autre diagnostic différentiel auquel il faut songer, en présence d'une coupe dont les mailles interstitielles apparaissent distendues par une quantité considérable de leucocytes, c'est la lymphadénie. Les fentes conjonctives sont comme bourrées de cellules blanches pressées les unes contre les autres. Les coulées leucocytiques séparent largement, en les dissociant quelquefois d'une manière extraordinaire, les éléments fondamentaux de l'organe ou du tissu : canaux et glomérules du rein, tubes séminifères, trabécules hépatiques, cellules musculaires du cœur, tout cède sous la poussée envahissante des éléments lymphatiques (fig. 51). Bien que les vaisseaux de la région soient souvent distendus par suite de la gêne circulatoire, le diagnostic peut se poser, grâce aux indications suivantes : la diapédèse excessive peut s'accompagner d'une néoplasie de tissu réticulé; en ce cas, c'est un lymphadénome, autrement dit une tumeur, qui a défoncé l'organe, et le lavage au pinceau lève toute difficulté. Les éléments dissociés par les infiltrations leucocytiques ne sont pas détruits, nécrosés ou morcelés; ils conservent, jusqu'à une période très avancée, leurs caractères à peu près normaux; l'inverse est, au contraire, la règle, comme nous allons voir, lors de lésions inflammatoires hyperdiapédétiques.

Enfin, pour compléter le diagnostic différentiel de l'hyperdiapédèse inflammatoire, signalons que la stase du sang veineux ou de la lymphe, consécutive à une cause toute mécanique agissant sur de gros vaisseaux,

occasionne parfois une diapédèse plus ou moins exagérée en amont de l'obstacle. Au début du moins, la présence des leucocytes, stagnants eux-mêmes dans les mailles interstitielles, ne constitue pas une lésion inflammatoire, au sens précis du mot. Plus tard, la cyanose ou l'engorgement lymphatique, selon qu'il s'agit de l'un ou l'autre liquide, sollicite-

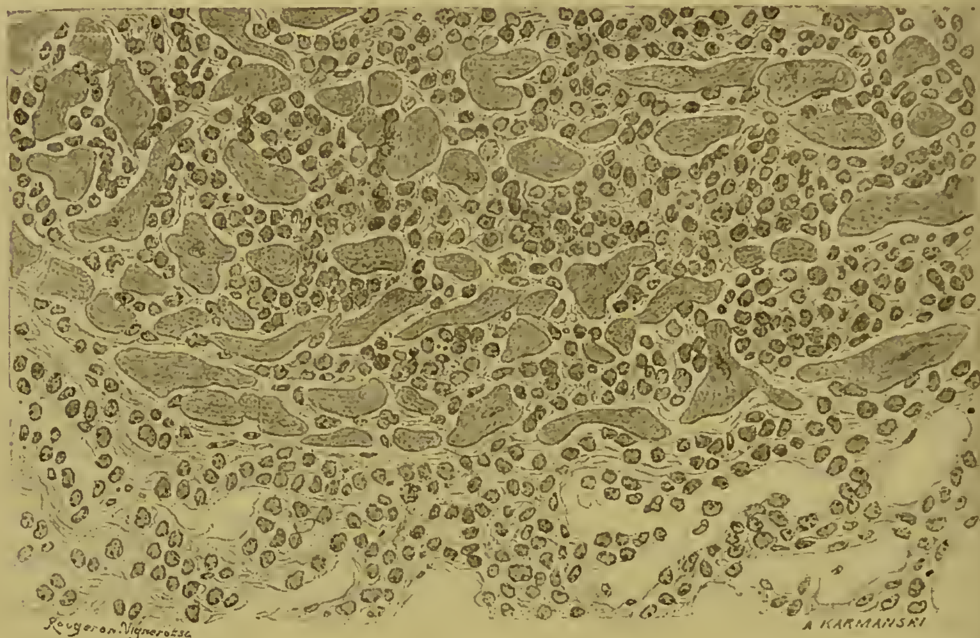


Fig. 51. — *Lymphadénome du cœur.* — Infiltration des espaces interstitiels par d'innombrables cellules lymphatiques. — Déformations des cellules musculaires, dont la plupart sont coupées transversalement. — Altérations morphologiques des noyaux musculaires. Grossissement 350/1.

ront dans leur voisinage différents actes phlogogènes, bientôt reconnaissables aux lésions chroniques, sinon subaiguës, qui en résulteront.

Ainsi, l'hyperdiapédèse ne suffit pas, à elle seule, pour caractériser un processus inflammatoire; il lui faut d'autres lésions annexées, non moins caractérisées.

La plupart de ces phénomènes concomitants ne font guère défaut, dans un cas donné. Bien mieux, leur groupement, la sériation des désordres qui les accompagnent sont à peu près immuables.

Tout d'abord, l'accumulation des cellules lymphatiques dans le tissu interstitiel n'est pour ainsi dire jamais l'unique phénomène diapédétique. Les régions où le microscope montre des leucocytes tassés en palissades épaisses autour des veinules et des capillaires sont, d'ordinaire aussi, le siège d'*exsudats*. Suivant les cas, c'est de l'albumine, de la fibrine, du sang en nature, sous forme de caillots ou de globules rouges plus ou moins largement disséminés, dont les techniques histochimiques et colorantes montreront l'adjonction aux globules blancs. Il ne s'agit plus, on le voit, du simple phénomène physiologique, exagéré, de la diapédèse des leucocytes. L'acte est devenu complexe, pathologique, grâce

à la diffusion concomitante de substances anormales, soit en quantité, soit en qualité, hors des parois vasculaires irritées.

En second lieu, le microscope constate, au milieu de ces désordres, la participation du tissu conjonctivo-vasculaire interstitiel. Les processus réactionnels caractéristiques de l'inflammation ne se sont pas confinés au simple passage par transsudation des globules blancs hors des vaisseaux, pas plus qu'aux phénomènes d'exsudation d'une albumine devenue pathologique, ou d'une certaine quantité de matière fibrinogène vouée à la mort rapide. Les cellules fixes, connectives, voisines du point où les vaisseaux ont le plus souffert, se sont toujours modifiées d'une façon matériellement appréciable. Avec une technique favorable, elles se montrent, dès le début de la poussée inflammatoire, déformées : tantôt simplement hypertrophiées, tantôt proliférées, tantôt même nécrosées, suivant l'intensité des phénomènes aigus.

Au milieu des larges travées de globules blancs, on les voit réunies en îlots aisément reconnaissables à leur couleur et à leur forme; individuellement, chacune d'elles tranche sur les éléments ronds voisins, par ses contours anguleux ou fusiformes, ou par les prolongements rameux de son protoplasma. Ailleurs, ce sont les éléments endothéliaux des capillaires sanguins ou lymphatiques qui enfoncent, à travers la foule des lymphocytes, leurs pointes protoplasmiques brillantes et rigides.

La plupart de ces grosses cellules connectives, bien ou mal différenciées, possèdent au plus haut point le pouvoir phagocytaire : elles ont englobé dans leur protoplasma les éléments voisins affaiblis, sinon leurs cadavres ou leurs résidus (leucocytes, globules rouges, pigments, microbes); une bonne technique en fournit la démonstration la plus évidente.

Les travées fibrillaires ou lamelleuses interstitielles prennent aussi leur part dans le processus : tuméfaction, boursouflement, fibrillation anormale, relâchement, état hyalin, état mucoïde, sont autant de manières d'être morbides de la gangue enflammée. Les diverses méthodes colorantes en donnent une idée exacte.

Un troisième caractère, non moins constant que les précédents, mais sujet comme eux à des variations dans son intensité et dans sa diffusion, est le suivant : la tuméfaction de la zone inflammatoire s'accompagne d'une dislocation mécanique, inévitable, des éléments fondamentaux du tissu. Les rapports topographiques des différents éléments constitutifs sont bouleversés, les espaces virtuels du tissu interstitiel s'étant transformés en cavités, remplies d'éléments blancs et d'exsudats.

Une souffrance, appréciable au microscope, en résulte pour les cellules en question, plus particulièrement peut-être pour les épithéliums glandulaires, dont le groupement anatomique est basé sur une harmonie préétablie entre leur masse et celle dévolue au tissu conjonctivo-vasculaire voisin, leur soutien autant que leur nourricier.

Les dégénérescences, les morts aiguës, les atrophies ne sont point accidents rares parmi les cellules épithéliales englobées dans un foyer

inflammatoire. Les causes pathogènes produisent, également, des mortifications aiguës dans l'intimité des éléments conjonctivo-vasculaires.

Il est, en effet, un dernier caractère pathognomonique de l'hyperdiapédèse inflammatoire, qui consiste en la constatation de lésions survenues dans la structure des leucocytes exsudés. A peine si la poussée inflammatoire date de quelques heures, que déjà nombre de désordres trophiques apparaissent parmi les cellules blanches. Telle se montre difficilement colorable, avec un protoplasma pâli, tuméfié, comme effrité; son noyau unique (leucocyte mononucléaire neutrophile) est boursouflé, d'apparence hydropique; ailleurs, du reste, il sera en karyokinèse évidente. Telle autre, réduite, au contraire, quant à son protoplasma, possède un noyau en multiplication directe, avec plusieurs masses nucléaires encore retenues par des filaments, ou déjà libres; ou bien sa matière nucléaire est en voie de fragmentation pulvérulente. D'autres fois, la plupart des globules blancs accumulés sur un point sont surchargés de graisse ou en désintégration granulo-graisseuse, et leur noyau disparaît au milieu du protoplasma malade. D'autres globules blancs, enfin, sont franchement nécrosés : transformés en globes fibrinoïdes ou fibrineux, on les trouve perdus parmi les cellules blanches, ou bien inclus dans un capillaire thrombosé, ou encore, tassés au centre d'îlots nécrobiotiques infectieux et gorgés de microbes pathogènes.

Inflammations nodulaires interstitielles (*nodule infectieux, nodule toxi-infectieux*). — Lorsque les altérations hyperdiapédétiques interstitielles se circonscrivent en îlots arrondis ou fusiformes, le plus souvent greffés au voisinage et même autour des canaux vasculaires ou glandulaires, l'aspect des lésions devient très particulier. Le tissu conjonctivo-vasculaire se trouve soumis à une inflammation dite *nodulaire*, dont l'origine peut, plus d'une fois, être positivement établie par la bactériologie. Au milieu des cellules connectives irritées ou nécrosées, et parmi les amas de cellules lymphatiques agglomérées comme en colonies, l'œil reconnaît maintes fois des placards de microbes pathogènes, cause efficiente de la réaction hyperdiapédétique. Englobés dans les protoplasmas cellulaires, ou flottants dans les espaces plasmatiques, ces microbes, quelle que soit leur voie d'apport, ont fondé là une colonie infectieuse, en lutte évidente avec le tissu envahi.

Les éléments parenchymateux, les cellules dites nobles, ou hautement différenciées, peuvent demeurer normaux à une certaine distance du nodule inflammatoire, ou paraître n'en point trop souffrir. Plus fréquemment, semble-t-il, l'îlot interstitiel entame une partie quelconque des cellules épithéliales glandulaires, nerveuses ou musculaires englobées dans la zone hyperdiapédétique. En ce cas, la question se posera, plus d'une fois, de savoir quelle a été l'ordination des lésions, parenchymateuses et interstitielles, et quels sont leurs rapports pathogéniques réciproques. Les embolies microbiennes s'étant fait jour dans le point conta-

miné ont-elles, simultanément ou d'une manière successive, désorganisé les cellules endothéliales vasculaires et lymphatiques, d'une part, et, de l'autre, les cellules parenchymateuses?

La technique microscopique a-t-elle les moyens d'établir sur des bases certaines cette simultanéité des délabrements élémentaires?

La fragilité des cellules parenchymateuses, que l'on constate et qu'on oppose à la vitalité plus grande, moins spécifique si l'on peut dire, des cellules connectives, est un premier argument de présomption. Une autre preuve, moins spécieuse, moins directe aussi, réside dans la formation de nodules toxiques, comparables sinon identiques aux nodules infectieux, et pouvant se produire dans les mêmes régions, avec les mêmes destructions élémentaires, sans qu'aucun microbe ait eu à intervenir.

Si donc, des poisons, pendant leur passage à travers les liquides de l'organisme, peuvent solliciter de la part du tissu conjonctivo-vasculaire et, conjointement, des parenchymes l'ensemble des signes de l'hyperdiapédèse inflammatoire, on a le droit d'identifier les altérations parenchymateuses et interstitielles combinées dans les inflammations nodulaires : cellules fixes et cellules épithéliales subiraient, en même temps, les mêmes causes pathogènes, mais manifesteraient différemment leurs souffrances, quitte, pour la diapédèse circonscrite au foyer des désordres élémentaires, à englober dans sa masse la totalité des éléments et des tissus traumatisés.

Des considérations précédentes résulte également ceci : que tout nodule infectieux est, de plus, toxique et que le microscope, en l'absence de microbes colorables, doit se baser sur des caractères d'ordre secondaire pour établir un diagnostic précis. Sans doute, le nodule tuberculeux, pour prendre un exemple, offre quelque chose de spécifique, grâce à différents signes caractéristiques, même en l'absence du bacille de Koch; mais ces signes distinctifs, qui résident surtout dans son mode de caséification centrale, n'ont rien de pathognomonique, car nombre d'autres follicules, pseudo-tuberculeux et non bacillaires, d'une ressemblance identique, se rencontrent dans l'organisme infecté.

Les inflammations nodulaires aiguës, les seules qui nous intéressent en ce moment, n'ont donc, par elles-mêmes, aucun caractère spécifique autre que la cause qui les a produites. Cette cause est-elle matériellement décelable dans l'intimité de la lésion nodulaire, comme on le voit faire au bacille de Koch, au streptocoque ou à l'actinomycète? Ici, la spécificité de la lésion, évidente aux yeux, est par là même banale. Dans une foule d'autres maladies, en l'absence d'une cause matérielle tangible, l'anatomo-pathologiste doit se rejeter sur des caractères secondaires, trouver les nuances minimes, utiliser les lésions dégénératives concomitantes, pour établir des différenciations bien qu'approximatives, nécessaires au diagnostic.

Un exemple, caractéristique entre tous : le nodule syphilitique, qu'on a pu désigner encore sous le nom de follicule spécifique, par comparaison

avec le follicule tuberculeux, n'a rien de spécifique, considéré en lui-même. Effectivement, le groupement des éléments lymphatiques accumulés autour d'un vaisseau capillaire ou d'une veinule, l'oblitération plus ou moins complète du petit vaisseau centro-nodulaire par suite de la prolifération de l'endothélium ou par la thrombose des globules blancs, sinon des hématoblastes, la prédilection manifeste de tels nodules pour les parois mêmes des vaisseaux artériels ou veineux, la formation fréquente, dans leur voisinage, de placards nécrobiotiques gommeux, enfin, et par-dessus tout, la notion préalable d'une infection récente, sont autant de signes permettant de reconnaître comme syphilitique et de cataloguer une inflammation nodulaire.

Mais, par opposition, que d'autres inflammations, également infectieuses ou toxiques, dont le diagnostic causal échappe au microscope, en l'absence, soit de germes colorables, soit de lésions groupées d'une façon particulière ou tant soit peu pathognomonique.

Le foyer de suppuration. — A l'origine même du processus pyogénique, le foyer de suppuration n'est autre qu'un nodule infectieux qui s'accroît par la diffusion centrifuge des microbes pathogènes et de leurs produits.

Le nodule purulent ne diffère des autres nodules infectieux que par quelques caractères, à peu près spécifiques :

1° L'hyperdiapédèse s'est effectuée avec une précipitation suraiguë, portant ainsi au maximum l'expérience de Cohnheim. Les leucocytes du sang, en effet, se sont accumulés en masses serrées autour d'un point central, qui recèle, au début du moins, la cause même, organisée, microbienne, du processus pyogénique. Tous les tissus, sans distinction, sont dissociés par les traînées de cellules lymphatiques et contribuent, de la sorte, à la formation du foyer purulent.

2° L'irruption suraiguë, par diapédèse, des leucocytes s'associe, sans nul doute, à la transformation des clasmatocytes autochtones, qui reviennent à l'état d'éléments lymphatiques et perdent, sous le choc inflammatoire, leurs caractères nettement différenciés.

3° L'accumulation, sur un point déterminé, de ce nombre incalculable de cellules blanches bouleverse nécessairement les dispositions structurales de la région envahie. Ici, dans l'îlot purulent, les dislocations élémentaires communes à tout processus inflammatoire sont poussées aux plus extrêmes limites, avec toutes leurs conséquences nécrobiotiques (fig. 52).

4° L'hyperdiapédèse inflammatoire ne s'accompagne pas d'exsudation fibrineuse notable. On dirait même que la fibrine est incapable de se former au sein d'un foyer purulent ; à moins que, produite, elle n'ait été détruite sur place par les ferments diastasiques du pus.

5° Un autre caractère distinctif des foyers purulents est rendu bien visible par les différentes techniques colorantes : il consiste en une nécrose rapide, avec liquéfaction, des foyers suppurants. Même avec un faible grossissement, on peut constater qu'au centre du nodule pyogénique, la

charpente connective est totalement détruite; les travées fibrillaires et même les tractus fibreux, les fibres élastiques, toutes les cellules fixes, les vaisseaux capillaires et les veinules elles-mêmes disparaissent. Tout se fond au milieu des épanchements purulents, y devient de plus en plus méconnaissable, en se colorant, d'une manière diffuse, en tons flous ou anormaux.

Les éléments cellulaires fondamentaux, déformés, rompus peut-être, morts aussi, ont perdu leurs noyaux, qu'il est impossible de colorer par les moyens habituels. Bien mieux, la plupart se sont effondrés dans le magma purulent, en y noyant leur protoplasma et leur substance nucléaire émiettée.

Nombre d'éléments ont été, ainsi, liquéfiés en totalité ou en partie,

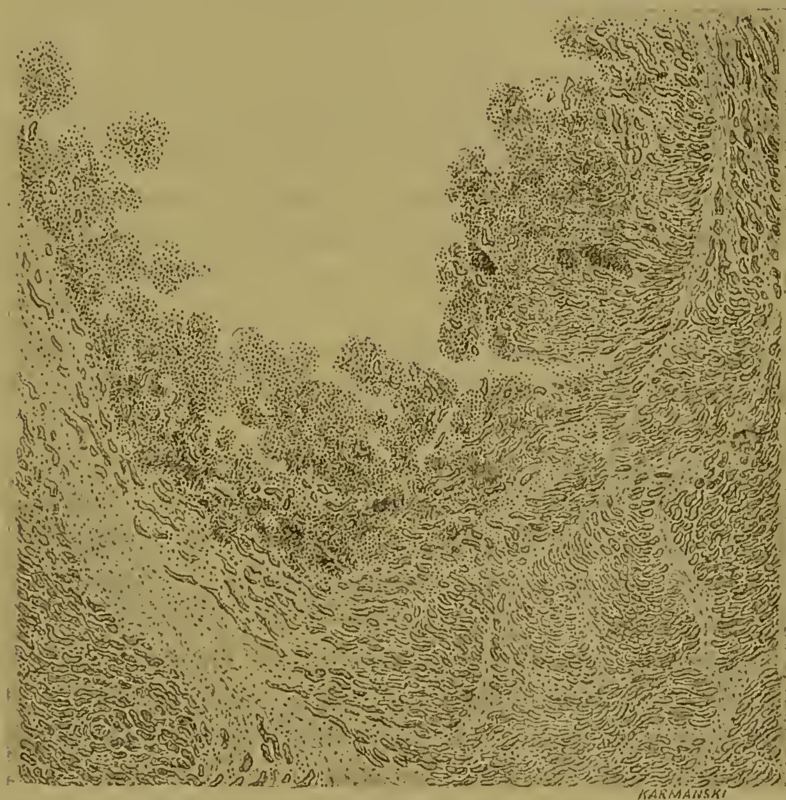


Fig. 52. — *Abcès streptococcique du myocarde.* — La cavité purulente est, en partie, détergée. Ses parois se confondent avec les faisceaux musculaires dissociés par les éléments purulents. Quelques fibres musculaires flottent au milieu des leucocytes.— Des îlots de microbes (en teinte plus foncée) maculent les limites de l'abcès. — Grossissement 70/1.

digérés, à l'instar de la charpente interstitielle. Ce n'est pas à dire cependant qu'une grande masse de cellules purulentes n'ait survécu, surtout à la périphérie du nodule. C'est là qu'on découvre, dans les zones de diffusion ou de propagation du foyer, un grand amas d'éléments lymphatiques avec un ou plusieurs noyaux prenant avidement les matières colorantes basiques d'aniline, alors que leur protoplasma présente déjà diverses altérations (leucocytes neutrophiles, cellules pseudo-éosinophiles et amphophiles du pus et des zones marginales).

6° Un grand nombre des cellules purulentes infiltrées dans le foyer pyogénique ont leur protoplasma frappé de dégénérescence granulo-graisseuse. Ces globules purulents, manifestement paralysés, sont volumineux, avec une forme arrondie, sombres à la lumière réfléchie. Les granulations graisseuses et protéiques s'accumulent en proportions diverses autour du noyau, qui finit par disparaître dès la mort complète de l'élément.

7° Ces morts successives déposent au milieu du tissu enflammé des matières protéiques, de la graisse, de l'albumine, des poussières de nucléine et de pigment sanguin, autant de substances qui, jointes à la sérosité du sang, aux sels et à l'eau, constitueront la majeure partie du liquide purulent.

Les dimensions du foyer de suppuration, sa circonscription, la variété de microbes pyogènes qui lui a donné naissance, le procédé de formation des nappes purulentes, le mode d'envahissement du tissu primitivement frappé, ne sont que des détails particuliers, propres à chaque variété de suppuration, secondaires en l'espèce. Toutes les lésions suppuratives, depuis le furoncle, l'anthrax et le panaris, jusqu'à l'adéno-phlegmon et au phlegmon diffus des membres ou des viscères, ressortissent au type originel, au nodule infectieux pyogénique que nous venons de résumer.

Deux détails méritent encore d'être indiqués, au point de vue de l'anatomie pathologique des foyers purulents : leur mode d'accroissement, et leur circonscription.

Pour ce qui est du mode d'accroissement, on comprend que la coalescence des nodules purulents assure la progression du foyer. Les fusées pyogéniques propagées le long d'espaces préformés, comme les gaines synoviales ou les bourses séreuses, ne constituent que des injections massives de pus dans une cavité lymphatique déterminée. Or, les pires collections purulentes, les plus étendues comme les plus disséquantes, ne sont presque jamais hémorragiques. C'est que la destruction purulente la plus aiguë, la plus liquéfiante d'un tissu s'effectue, à l'ordinaire, sans rupture ulcérative des vaisseaux. Les gros troncs vasculaires et les nerfs, leurs satellites, résistent à peu près indéfiniment au travail corrosif du pus. Les petits vaisseaux, qui disparaissent inévitablement dans le foyer purulent, meurent et se résorbent par un procédé méthodique, constant, opposé à toute hémorragie : une thrombo-vascularite aiguë a lieu à l'intérieur du vaisseau disséqué par le pus. L'oblitération du capillaire ou de la veinule est le dernier stade d'une série de lésions commençant par la dilatation du vaisseau, passant par son immobilisation puis son enclavement au milieu des manchons des leucocytes et des clasmatocytes irrités.

Le bloc vasculaire, imperméable et nécrosé, est ainsi prêt pour la fonte purulente. Il se désagrège au milieu des détritus du foyer, laissant oblitérée, mais vivante encore, son extrémité incluse dans la paroi de l'abcès. En réalité, les poisons liquéfiants du pus n'agissent que sur des

cylindres vasculaires pleins, n'ayant plus aucun rapport direct avec le torrent circulatoire.

La circonscription du foyer purulent, qui correspond à une accalmie, sinon à une atténuation du processus pyogénique, se reconnaît, sur les coupes, à des signes certains. La colonie prend, en un mot, l'apparence d'un corps étranger enclavé au milieu de parties vivantes, irritées. L'organisme tend à l'isoler, sinon à l'éliminer, et les preuves matérielles en sont nombreuses.

On constate, par exemple, que la périphérie du foyer purulent est cernée par des altérations plus discrètes, moins violemment destructives, réactionnelles, au sens vivant du mot. On y rencontre, en effet, non seulement des traînées plus espacées de diverses cellules blanches, parmi lesquelles dominent les leucocytes polynucléaires, mais encore d'innombrables séries d'éléments cellulaires plus gros, en mitose évidente : cellules fixes, endothéliums vasculaires lymphatiques ou sanguins, qui s'hypertrophiaient et se multipliaient avec énergie. Ces éléments affirment la réaction victorieuse, au moins en un point, de la matière organique vivante. La multiplication des vaisseaux capillaires (néo-angiogenèse) associée à la végétation souvent exubérante de la gangue connective corrobore les notions précédentes.

Les capillaires de nouvelle formation larges, béants, gorgés de globules rouges et de leucocytes, souvent eux-mêmes en voie de multiplication, forment à la périphérie de l'abcès un riche réseau, inextricable, sur les confins de la zone qui va devenir la membrane pyogénique des auteurs.

Que les lésions suppuratives se circonscrivent définitivement, et cette bande de tissu vascularisé, concentrique à l'abcès, prendra vite les caractères d'un cloisonnement conjonctif, partant cicatriciel, du foyer collecté : un *tissu de granulation*, tissu inflammatoire végétant, organe de réparation et d'enkystement du pus est créé, de la sorte ; apte aux meilleures œuvres, il deviendra l'agent véritable de la guérison définitive.

Les opérations de défense se résument en ce simple travail de néoformations conjonctivo-vasculaires.

Nécroses inflammatoires interstitielles. — *Exsudats fibrineux.* — *Nécroses coagulantes.* — Dans les processus phlogogéniques qui attaquent, à différents degrés, la totalité des tissus, la gangue interstitielle est également atteinte de diverses lésions nécrobiotiques. Sans revenir sur la destruction des cellules fixes et sur la mort des leucocytes exsudés, il reste encore à étudier les exsudats fibrineux et leurs combinaisons variées avec les lésions interstitielles.

Une distinction importante est à faire, en premier lieu. Un exsudat fibrineux peut se déposer en n'importe quel point d'un espace interstitiel ou d'une cavité lymphatique quelconque, sans en altérer notablement le squelette connectif ni les cellules endothéliales. Inversement, un exsudat fibrineux inflammatoire fixé à la surface d'une membrane de revêtement,

la peau ou une muqueuse, s'accompagne inévitablement d'une altération matérielle des couches constitutives de l'organe. Suivant les cas, tantôt le revêtement épithélial sera seul englobé dans la formation de l'exsudat; tantôt, le derme lui-même, en d'autres termes les parties conjonctives fondamentales participeront au processus exsudatif pseudo membraneux. Nous chercherons les caractères distinctifs de ces deux ordres de fausses membranes fibrineuses.

Pour ce qui est de la fibrine précipitée dans les espaces ou cavités lymphatiques du tissu conjonctif, le diagnostic histologique est toujours aisé. Les mailles interstitielles sont occupées et, conséquemment, élargies par des filaments fibrillaires, dont la composition fibrineuse est établie à l'aide de réactifs appropriés, en particulier par la méthode de Weigert. Souvent, une difficulté se présente, celle de reconnaître l'origine et le mode de formation des blocs fibrineux soumis à l'examen. En effet, à l'exsudation, hors des vaisseaux, du fibrinogène du sang et à sa précipitation en fibrine, sous l'influence du ferment de la fibrine, s'ajoute la nécrose fibrinoïde, toujours possible, des différents éléments cellulaires du tissu conjonctif. Bien plus, les épithéliums glandulaires voisins sont, nous l'avons vu, dans certaines conditions déterminées, susceptibles de subir, eux aussi, le processus de fibrinification. Or, cette dégénérescence fibrinoïde des épithéliums et des autres éléments cellulaires produit-elle de la véritable fibrine, au sens chimique du mot? La nécrose coagulante est-elle uniforme, ou bien multiple, dans ses différents modes de mortification des substances albuminoïdes? C'est un des nombreux problèmes dont la solution est encore à peu près inaccessible aux simples méthodes analytiques employées par l'anatomie pathologique.

Un seul point nous arrêtera, celui-ci : reconnaître que les amas fibrineux observés sur les coupes ne sont point des lésions agoniques ou cadavériques, et qu'elles ont joué un rôle pathologique pendant la vie. A cet égard, les exsudats fibrineux interstitiels sont d'un diagnostic aisé; leur provenance par exsudation hors des vaisseaux sanguins, ou par précipitation de la lymphe, sur place, ne trompe guère à première vue : leucocytes, mono et polynucléaires, globules rouges et cellules fixes, entremêlés avec la fibrine dans les espaces conjonctifs, révèlent un procédé inflammatoire léger, et, par conséquent, la vie réactionnelle du tissu irrité.

Même facilité, quand l'exsudat s'est formé à la surface d'une membrane séreuse : la cavité, virtuelle jusque-là, délimitée par les deux feuillets de la membrane, devient réelle, de par l'exsudat inflammatoire. On voit les deux feuillets s'écarter et les blocs fibrineux, substances mortes incrustées dans la cavité séreuse, adhérer aux deux faces de la membrane desquamée. La diapédèse des globules blancs et des hématies, les bouleversements des endothéliums, tout indique une réaction phlogogénique. Plus le temps s'est écoulé depuis le début des lésions, et plus la valeur nécrobiotique des exsudats devient évidente.

L'organisation des fausses membranes inflammatoires, qui marche de

pair avec leur adhérence plus intime à la surface des séreuses, est un exemple probant de la rapidité des travaux de restauration de l'organisme. Sur les coupes perpendiculaires à la surface de la séreuse, apparaissent en grand nombre des endothéliums redressés en séries parallèles (Cornil) et des vaisseaux de nouvelle formation qui sillonnent les fausses membranes. On apprécie comment l'exsudat fibrineux est, pour ainsi dire, le tuteur naturel des procédés cicatriciels employés par les séreuses enflammées. L'acuité des altérations de la séreuse, leur durée et, par-dessus tout, la cause qui les a engendrées permettent de comprendre pourquoi, trop souvent, l'effort réparateur dépasse le but : au lieu de végéter à travers les néo-membranes, pour bientôt s'atrophier et se résorber avec elles, il parvient à y organiser définitivement des adhérences celluleuses. Ainsi verra-t-on disparaître toute cavité séreuse suffisamment irritée, qui reprendra rang dans le banal tissu conjonctivo-vasculaire, au grand détriment des viscères sous-jacents symphysés.

Lorsqu'il s'agit d'une membrane muqueuse ou de la peau, la question des exsudats fibrineux développés à la surface prend une nouvelle tournure : la structure complexe de ces membranes en est la cause ; mais, au fond, les mêmes processus produisent les mêmes résultats. Toutefois, l'étude des inflammations pseudo-membraneuses développées à la surface d'une muqueuse fournit une importante indication : la participation successivement pénétrante des couches constitutives de l'organe dans l'établissement de la fausse membrane.

Incontestablement, la distinction des fausses membranes en croupales et diphtéritiques, au sens allemand du mot, correspond à des faits réels, si l'on veut bien négliger la traduction exacte des termes. Cela revient à dire que, sur toute muqueuse, l'inflammation pseudo-membraneuse est susceptible de revêtir deux types distincts quant au mode de formation des exsudats. Caractérisons-les en quelques mots.

Tant que les lésions inflammatoires restent purement catarrhales, il s'agit de desquamations épithéliales, non de fausses membranes. L'accumulation la plus dense de muco-pus à la surface d'une muqueuse produira des enduits pultacés, des croûtes puriformes, nullement des pseudo-membranes. Pour que cette dernière lésion apparaisse, un processus phlogogénique spécial est nécessaire (dont la cause, ici, nous importe peu) : il faut une nécrose fibrinoïde des couches épithéliales et, peut-être en même temps qu'un exsudat fibrineux produit par diapédèse, la transformation fibrineuse de nombreux leucocytes. Tel est l'exsudat couenneux. Le derme de la muqueuse a été respecté ; tout s'est passé dans les couches épithéliales, frappées habituellement de mort jusqu'à leur partie la plus profonde.

Que si les lésions nécrosantes ont poussé plus loin encore (jusque dans les travées du derme) la série de leurs désordres aigus, tout en conservant le même type inflammatoire, avec la même formation de fibrine, la fausse membrane est dite diphtéritique. Arrachée, elle laissera

à nu une plaie du tissu conjonctif; en s'éliminant, elle pourra rompre des vaisseaux sanguins importants.

Ce court aperçu témoigne que, eu égard aux procédés de restauration ultérieure, la gravité de la fausse membrane dermo-épithéliale est bien supérieure à la pseudo-membrane purement épithéliale. Ce n'est pas à dire que la cause déterminante de l'une ou de l'autre des deux fausses membranes doive être ou plus redoutable ou moins meurtrière. La fausse membrane causée par la culture pure du bacille de Löffler est, certes, un véhicule de toxine des plus dangereux, bien que, par elle-même, la lésion exsudative demeure d'ordinaire une lésion banale et, dans la plupart des cas, exactement circonscrite aux épithéliums de revêtement. Le pneumocoque et le streptocoque savent aussi, à l'occasion, créer la même lésion locale, mais douée d'une gravité bien moindre; nouvelle preuve, ajoutée à tant d'autres, de la complexité des problèmes que rencontre l'étude anatomo-pathologique des maladies aiguës.

Les fausses membranes dermo-épithéliales, causes d'ulcérations ultérieures étendues, sont nombreuses au niveau de la muqueuse digestive. Là, en effet, la couche épithéliale est incessamment baignée par des produits septiques; elle est en contact constant avec des substances toxiques, résidus des apports alimentaires. Les inflammations toxi-infectieuses y sont communes, facilement nécrosantes : la dysenterie sporadique, certaines variétés d'entérite herniaire, de typhlite et d'appendicite infectieuses se recouvrent, aux endroits accoutumés, de fausses membranes dont l'élimination difficile est suivie d'un travail ulcératif. La richesse de la muqueuse intestinale en glandes de Lieberkühn explique la participation constante des épithéliums glandulaires au développement des filaments, fibrineux ou fibrinoïdes, dont les intrications composent la pseudo-membrane. Sans pousser trop loin l'identité, remarquons encore que les plaques dures de la fièvre typhoïde, composées par les follicules nécrosés clos de la plaque de Peyer et par la mortification de la muqueuse sus-jacente, représentent, elles aussi, une sorte de fausse membrane diphthéritique de la muqueuse intestinale. Cette entérite nécrobiotique offre, aux différents réactifs appropriés, tous les caractères d'un exsudat fibrineux. Les différences résident surtout dans la pénétration irrégulière et profonde des placards de nécrose coagulante, à travers les strates fondamentales du tissu réticulé sous-muqueux.

Que devient la fibrine lorsque, par sa situation topographique, elle ne peut être éliminée hors de l'organisme, à la façon des fausses membranes exsudées à la surface de la peau ou des muqueuses? Substance morte, la fibrine, quel que soit son siège, est, par-dessus tout, un corps étranger incapable d'organisation; non expulsée, elle doit disparaître.

La résorption de la fibrine commence, on peut le dire, dès la première minute qui suit sa coagulation. Elle subit une sorte de fonte granuleuse, quelquefois même granulo-graisseuse, quoique la coloration de la graisse par les vapeurs osmiques y soit malaisée. Bientôt, l'arrivée des cellules

lymphatiques, parmi les interstices ménagés au milieu des blocs fibrineux, assure l'évacuation progressive des masses pulvérulentes. Des lacunes se produisent ainsi, de place en place, et souvent on trouve, en décortiquant la fibrine par minces lambeaux, un état criblé de cette substance : chacun des orifices arrondis ou ovalaires correspond, semble-t-il, au morcellement de la matière sous l'action des leucocytes diapédésés.

Pendant ce travail de désintégration moléculaire, qui peut durer un temps indéfini comme le montrent les caillots accumulés à l'intérieur d'une poche anévrysmatique, une élaboration inverse, organique et réactionnelle, se produit à la périphérie du caillot. L'organisation des fausses membranes et celle des thrombus sanguins déposés à la surface de l'endartère ou de l'endoveine enflammée donnent une idée de ce phénomène. Partout où la couche de tissu conjonctivo-vasculaire mise en contact intime avec le caillot peut le réaliser, un tissu nouveau, vascularisé, bourgeonnant, apparaît : ce tissu de granulation ne saurait manquer.

L'observation démontre que l'envahissement des placards fibrineux par les coulées de jeunes cellules et de vaisseaux nouveaux se fait toujours d'une manière énergique. La rapidité et la vigueur de ces néoformations vasculaires sont telles que, en peu de jours, une membrane séreuse entière, la plèvre ou le péritoine par exemple, est capable de produire des quantités innombrables de vaisseaux, et cela sur une épaisseur de plusieurs millimètres. Dans une séreuse, la néo-formation ayant lieu sur l'un et l'autre des feuillets, la membrane nouvelle, qui succède à la fausse membrane, établit des anastomoses circulatoires d'une richesse inouïe entre les tissus de la paroi et le viscère sous-jacent.

La cavité séreuse ainsi comblée : tantôt, sa réplétion sera définitive, irréductible, et des adhérences cellulo-vasculaires assureront, à jamais, la fixité de la symphyse organique; tantôt, tout se résorbera progressivement, reliquats de fibrine hyaline, vaisseaux de nouvelle formation et travées de tissu conjonctif jeune; et la membrane récupérera sa liberté, sa souplesse, son poli même. Cependant, en cette dernière occurrence, la restauration complète de la séreuse constitue une rareté exceptionnelle. Presque toujours, quelques traces des lésions anciennes persistent, quand ce ne serait qu'un épaississement nacré, une plaque laiteuse, une simple bride fibroïde isolée, à peine vasculaire, et très lâche

Lorsque les adhérences sont définitives, elles se transforment en un tissu conjonctif banal, parcouru par des vaisseaux sanguins de tous calibres, capillaires, veinules, artérioles; des canaux lymphatiques y jouent leur rôle normal, et les filets nerveux mêmes n'y font point défaut. Toute trace de fibrine disparaît, au bout d'un certain temps.

Quand, pour une raison particulière (telle que son enclavement au milieu de couches conjonctives mal nourries), la fibrine ne se résorbe point, elle subit différents désordres secondaires, dont les plus importants sont la transformation hyaline et la calcification, lésions chroniques qui nous occuperont plus loin. Parfois encore, les masses fibrineuses per-

sistantes sont envahies par la caséification, procédé de nécrose très différent, vraisemblablement spécifique de par sa cause, et qui mérite de nous arrêter.

Nécroses caséifiantes. — La caséification, qu'on désignera encore sous le nom d'inflammation caséeuse, est une lésion spécifique, en ce sens qu'elle n'apparaît pour ainsi dire que dans deux maladies déterminées, la tuberculose et la syphilis. Encore cette dernière n'en est-elle guère coutumière, ses gommes étant formées d'une matière nécrobiotique dans laquelle le caséum joue, d'ordinaire, un rôle moins important que la mucine. La dégénérescence caséeuse des tumeurs, dont nous ne nous occuperons pas, diffère profondément des caséifications tuberculeuses.

A proprement parler donc, la nécrose caséifiante ressortit presque uniquement aux poisons tuberculeux. Les caractères de cette altération si particulière sont faciles à reconnaître. C'est par masses, sèches et opaques, d'une couleur grisâtre ou blanc jaunâtre, d'une densité grande et d'une extrême friabilité, que se présente la matière caséeuse. Il arrive aussi que les blocs caséeux prennent une mollesse onctueuse, comparable à celle de la crème épaisse, et composent une variété de pus tuberculeux, autant, sinon plus caractéristique que le pus séreux, mal lié, grumeleux, communément observé dans la cavité des abcès froids ossifluents.

Lorsque l'étendue des zones caséifiées est minime, comme dans les lésions péri-vasculaires de la méningite tuberculeuse aiguë, l'impression d'un processus rapidement envahissant est moins formelle et moins convaincante que dans le cas où des départements considérables d'un organe ont été pris d'une manière simultanée. La pneumonie caséeuse pseudolobaire, capable de détruire en masse les deux tiers d'un poumon et même davantage, paraît plus démonstrative.

La coalescence des noyaux broncho-pneumoniques est telle, dans certaines formes, que l'homogénéité des lésions peut sembler parfaite. La métamorphose caséeuse d'une foule de lobules a transformé, sur place, la totalité des éléments constitutifs du poumon. En effet, dans ces grandes étendues de poumon mortifié, toutes les cavités respiratoires sont comblées par une substance grenue, sèche, anhiste sur toute son étendue, sauf peut-être à la périphérie. L'examen méthodique des parties permet d'y reconnaître, au moins en quelques points, les traces d'une inflammation alvéolaire exsudative, antérieure à la caséification. Quelques alvéoles en voie de dégénérescence contiennent encore des particules reconnaissables : ce sont surtout de la fibrine fibrillaire, des leucocytes et des hématies.

Toutes les parties constitutives de l'organe semblent avoir été frappées subitement de cette mortification singulière. Bien plus, tout y est mort en place : cellules épithéliales, globules rouges et blancs, cellules conjonctives des diverses variétés, fibrine, fibres interstitielles, se sont fondus dans cette nécrose sèche, d'abord vitrifiante, bientôt granuleuse. Le sang qui circulait dans les vaisseaux de toutes dimensions, les parois vascu-

laires, les bronchioles et même les bronches de moyen volume munies de fibres musculaires et de cartilages, n'apparaissent plus, sur les coupes bien orientées, que vaguement indiquées, soupçonnables encore grâce au squelette élastique partiellement respecté.

Certes, les oblitérations vasculaires, aussi constantes que nombreuses dans les cas que nous venons de citer, prennent une part indiscutable dans le processus nécrobiotique aigu en question; mais, seule, la diffusion de l'un des poisons bacillaires permet de comprendre et d'expliquer une pareille évolution, régulièrement exempte de sphacèle.

Les hémorragies, reconnaissables au microscope, ne sont pas rares autour des inflammations caséeuses. Seulement, ces épanchements de sang sont, d'ordinaire, insuffisants pour donner lieu, en clinique, à quelque symptôme.

D'autre part, les effondrements organiques occasionnés par l'infiltration caséeuse aiguë peuvent produire des désordres locaux extraordinaires. La pneumonie caséeuse aiguë des diabétiques se complique, par exemple, quelquefois d'une rupture de la plèvre viscérale, avec pyo-pneumothorax suraigu. L'entérite tuberculeuse parvient parfois aussi à infiltrer non seulement l'épaisseur totale d'un follicule lymphatique ou d'une plaque de Peyer, mais encore à détruire en bloc les couches de la muqueuse et l'épaisseur totale des couches musculeuses; la caséification aiguë qui en résulte peut rompre le mince obstacle représenté par le péritoine et déterminer brusquement une péritonite par perforation. L'appendice cæcal est le siège de prédilection de ces tuberculisations perforantes de l'intestin.

L'orchite tuberculeuse aiguë détermine des délabrements aussi étendus en leur genre. Les ulcérations du scrotum, le fongus bénin du testicule, la caséification diffuse de la prostate et des glandes séminales, les tubercules térébrants du cœur ont également leur gravité.

Les méthodes colorantes appropriées (hématoxyline — Ziehl) démontrent que la richesse des masses caséeuses en bacilles est des plus variables. Ici, les amas anhistes ne contiennent aucune trace de poussières rappelant en quoi que ce soit les microbes pathogènes, quelque prolongé qu'ait été le bain colorant. Là, au contraire, où le picro-carmin et l'éosine isolaient des amas caséeux informes, la méthode de Ziehl met en relief un feutrage incalculable de bacilles vivement colorés (épiploïte tuberculeuse, abcès caséeux de la capsule surrénale, tubercules massifs du foie et du cœur, pyélo-néphrite caséeuse).

Le diagnostic différentiel des caséifications tuberculeuses est habituellement facile. Les lésions syphilitiques caséeuses se réunissent sous forme de gommes circonscrites, beaucoup plus discrètes, plus denses et plus fibroïdes. Les toxines de la syphilis ne procèdent jamais avec une allure aussi sidérante, et leur pouvoir de diffusion est infiniment moindre que celui de la tuberculose. Il n'est pas rare de voir certaines tumeurs néoplasiques, comme les sarcomes, les épithéliomes végétants, envahies par des caséifications très étendus. Le caséum des tumeurs est plus jaune, plus

consistant, mieux cohérent que celui de la tuberculose. Il résiste bien mieux aux causes de ramollissement et de désintégration qui l'assiègent. En outre, les oblitérations vasculaires qui l'accompagnent au sein des tumeurs sont aussi constantes, aussi actives, que leur présence est aléatoire et paraît peu effective dans les caséifications tuberculeuses. Enfin, la présence des bacilles de Koch et des cristaux de Charcot dans les masses caséeuses, leur inoculabilité expérimentale positive complètent, en dernier ressort, les éléments du diagnostic positif de la caséification tuberculeuse.

Comment finit le cycle de la caséification tuberculeuse? De la même façon, toutes choses égales d'ailleurs, que la nécrose fibrineuse précédemment étudiée. Si le caséum n'est point éliminé au dehors il demeure à l'état de corps étranger enclavé, et est circonscrit par les travées fibroïdes qui s'échafaudent à l'entour. Peu à peu, un tubercule scléro-caséeux, dit de guérison, mais longtemps encore infectieux, se trouve constitué; ses méfaits, ses réviviscences, ses éliminations tardives formeraient un long chapitre d'anatomie pathologique générale auquel nous ne pouvons que faire allusion. La calcification totale des tubercules bacillaires bien enkystés est le seul signe, à peu près certain, de leur guérison définitive.

D'autres fois, la masse caséeuse est éliminée hors de l'organisme. L'expulsion se fait tantôt directement, au moyen de fistules, autrement dit par une inflammation chronique ulcéreuse, tantôt indirectement, l'amas nécrobiotique s'ouvrant dans une cavité préformée. Les abcès caséeux du rein, la métrite, la salpingite et l'ovarite tuberculeuses, les cavernes bacillaires du poumon et du péritoine, le pneumothorax, en sont les exemples le plus communément observés et rentrent, comme tels, dans les inflammations chroniques.

CHAPITRE II

INFLAMMATIONS SUBAIGUËS — INFLAMMATIONS CHRONIQUES

I. — LÉSIONS ÉLÉMENTAIRES

Lorsqu'on examine en détail les multiples altérations auxquelles sont exposés les éléments cellulaires chroniquement enflammés, une première remarque s'impose : la grande majorité des altérations déjà décrites à l'occasion des inflammations aiguës appartiennent, également, aux processus subaigus et chroniques.

Toutefois, certaines altérations, et en particulier diverses dispositions topographiques, ressortissent d'une manière plus privilégiée aux inflam-

mations chroniques. De plus, comme nous le verrons, le squelette interstitiel de l'organisme réagit, là, souvent, d'une façon toute spéciale.

Passons rapidement en revue les différents ordres de perturbation possibles, comme nous l'avons fait à propos des lésions aiguës.

1° **Modifications morphologiques.** — Les éléments épithéliaux soumis aux inflammations chroniques changent fréquemment de forme et leurs fonctions semblent profondément modifiées.

Deux exemples, choisis parmi les plus typiques, serviront de démonstration. Toutes les fois qu'à l'intérieur du poumon une lésion chronique évolue de manière à gêner, dans son voisinage, le libre développement de quelque alvéole pulmonaire, l'épithélium, immobilisé, redevient cubique, de lamellaire qu'il était normalement.

Ce « retour à l'état fœtal » de la couche épithéliale alvéolaire est surtout remarquable parmi les scléroses pulmonaires, tuberculeuses ou autres.

Les métamorphoses épithéliales sont encore plus manifestes à la surface de la muqueuse rectale, au niveau des rétrécissements syphilitiques ou autres du rectum. Au-dessus des brides fibreuses cicatricielles, on aperçoit la muqueuse, atrophiée, recouverte d'une épaisse couche d'épithéliums pavimenteux. En continuité directe avec l'épithélium cylindrique de la muqueuse adjacente encore intacte, ces stratifications pavimenteuses, privées de glandes, ne rappellent plus la muqueuse intestinale, mais bien un tissu cicatriciel quelconque recouvert d'une membrane banale épithélialisée. La muqueuse, qui coiffe les hémorroïdes chroniquement enflammées et saillantes à l'anus, offre les mêmes dispositions, les mêmes métamorphoses épithéliales pavimenteuses, par îlots inflammatoires disséminés.

D'autres transformations méritent encore d'être signalées. Elles ont trait, non plus aux épithéliums de revêtement, mais aux éléments glandulaires, c'est-à-dire aux cellules sécrétantes, hautement différenciées. Ici, les transformations et les métamorphoses de la cellule correspondent à des perturbations nutritives profondes, vraisemblablement irréparables. La transformation *muqueuse* qui atteint, dans certaines variétés de gastrite parenchymateuse, la totalité des glandes pepsinifères en est un exemple décisif; mais ces lésions glandulaires rentrent, plus directement que les autres, dans le second groupe des altérations élémentaires, caractérisé par des troubles de nutrition.

Rappelons que les déformations cellulaires peuvent tenir à leurs groupements défectueux, aux perturbations subies dans leurs rapports réciproques. C'est peut-être pendant les lésions inflammatoires chroniques que les déviations cellulaires, les dislocations topographiques et les désunions cimentaires apparaissent sinon les plus fréquentes, du moins les plus paradoxales.

Le foie, dans ses diverses variétés de cirrhoses, d'hépatites subaiguës ou chroniques, subit des remaniements topographiques désordonnés. Les trabécules, au lieu de demeurer radiées concentriquement à la veine cen-

trale du lobule, apparaissent bouleversées. Un grand nombre d'entre elles sont morcelées et forment, parmi les coulées conjonctivo-vasculaires inflammatoires, des îlots épithéliaux de toutes formes, de toutes dimensions. Ailleurs, en particulier chez les paludéens, les cardiaques et les tuberculeux, l'ensemble des lobules hépatiques se divise en un certain nombre de blocs trabéculaires désorientés, souvent dégénérés; si bien, que la topographie générale des trabécules paraît se grouper à l'inverse de ses dispositions fondamentales normales. Les tronçons de lobules, conglomérés en amas arrondis, par sphères irrégulières, se disposent comme autant d'individualités distinctes autour de l'espace porte. Ce dernier devient, de la sorte, le centre des néo-organismes transformés, et le lobule est dit interverti (Sabourin), car la veine centrale du lobule se perd parmi les régions altérées.

Cette évolution nodulaire traduit une vitalité troublée des trabécules hépatiques, dès lors concentrées vers les canaux biliaires de l'espace porte (lobule biliaire). Une pareille lésion montre, au maximum, les désordres mécaniques dont les cellules épithéliales glandulaires sont susceptibles, en tant que ces perturbations demeurent encore un certain temps compatibles avec la vie.

2° **Troubles de nutrition.** — Les inflammations chroniques occasionnent dans la vitalité des éléments des troubles trophiques très variés. On pourrait les grouper sous trois titres assez distincts : troubles par dénutrition (atrophies), par déviation nutritive (dystrophies et dégénérescences), par excès (hypertrophie).

Atrophies. — Les atrophies sont nombreuses au sein des régions enflammées. Qu'il s'agisse de cellules épithéliales ou d'éléments connectifs, le caractère dominant des atrophies simples est la diminution du volume de l'élément. Le protoplasma paraît revenu sur lui-même, la forme de la cellule étant ou non conservée. Le noyau, plus petit, plus tassé que normalement, est souvent aussi plus vivement colorable par les réactifs habituels.

Un des exemples les plus remarquables de l'atrophie simple des éléments épithéliaux, enclavés dans les îlots inflammatoires, est donné par les pseudo-canalicules biliaires; cette lésion accompagne les diverses variétés d'hépatite chronique. Sur un fond représenté par du tissu scléreux, fibrillaire, mal colorable, ou lamellaire et comme tendineux, s'allongent, de place en place, quelquefois innombrables, des tronçons de petites cellules épithéliales cuboïdes. Leur protoplasma à peine apparent, leur noyau brillant et condensé, l'emboîtement bout à bout de ces éléments cellulaires logés à l'étroit dans un espace interstitiel diversement allongé assurent le diagnostic de la lésion. Il arrive même qu'à l'une des extrémités de cette trabécule atrophiée, insulaire si l'on peut dire, on voie quelque cellule hépatique moins altérée, trois ou quatre fois plus grosse, encore munie de son protoplasma granuleux, brunâtre. Parfois aussi, le

pseudo-canalicule biliaire se continue directement avec une trabécule hépatique normale et faisant partie d'un îlot épithélial, d'un pseudo-lobule enchâssé au milieu des blocs conjonctifs sclérosés.

Les tubes urinifères conservés au sein des placards fibreux caractéristiques de la néphrite chronique atrophique peuvent offrir des lésions identiques : l'atrophie des cellules épithéliales sécrétantes les a réduits et transformés en de petits éléments cuboïdes méconnaissables. Ils tapissent néanmoins, d'une manière complète, la cavité du tube atrophié et laissent au centre une lumière encore perméable. Souvent d'ailleurs la cavité du tube est comblée par un cylindre hyalin moulé sur la forme de la portion de tube altérée.

D'une manière générale, toutes les cavités glandulaires dans lesquelles une rétention des produits sécrétés a eu lieu, l'élimination par les voies excrétoires étant devenue impossible, montrent une atrophie constante de leurs épithéliums. La dilatation kystique des glandes de l'estomac et de l'intestin au cours des gastrites et des entérites, la distension des acini thyroïdiens dans le goître kystique, les kystes sébacés de la peau, certains kystes du rein dans les néphrites chroniques en sont autant d'exemples démonstratifs.

Quel que soit le mécanisme qui préside à ces diverses variétés d'atrophie simple des épithéliums, le fait dominant est la diminution de la vitalité des cellules amoindries ; elle va de pair avec l'affaiblissement de leurs fonctions. Nous verrons qu'une telle déchéance peut s'accompagner de perturbations profondes dans les produits de sécrétion des éléments.

D'autres formes d'atrophie menacent encore les éléments cellulaires qui prennent part aux processus inflammatoires, subaigus et chroniques. Considérées par certains auteurs comme de véritables dégénérescences, ces lésions sont assez nombreuses et diversement combinées, suivant les tissus, les organes ou les éléments qu'elles touchent. Signalons les plus importantes.

L'atrophie *granuleuse*, surtout bien étudiée dans les fibres musculaires, en particulier sur les cellules contractiles du cœur, se caractérise par la transformation pulvérulente des protoplasmas. Les poussières albuminoïdes qui remplissent la cellule se présentent tantôt en désordre, tantôt sous forme de stries longitudinales régulièrement espacées ; elles ne sont ni graisseuses (car elles résistent à l'action de l'acide osmique), ni pigmentaires (leur coloration nulle et leur éclat en font foi).

L'atrophie *pigmentaire* s'accompagne soit d'une diminution excessive du volume de la cellule déchue, soit d'une tuméfaction de l'élément. Les poussières pigmentaires peuvent farcir la cellule au point de faire disparaître complètement le protoplasma et le noyau ; l'élément est totalement détruit et sa forme n'est plus conservée : un amas ovoïde ou fusiforme de grains pigmentaires en indique seul la trace. D'autres fois, le noyau existe encore, bien reconnaissable au milieu des poussières colorées qui l'assiègent de toutes parts et peuvent distendre d'une manière très apparente la masse protoplasmique.

[M. LETULLE.]

Ces cas de surcharge pigmentaire ne sont pas rares parmi les cellules hépatiques et surrénales, et dans les fibres musculaires du cœur. L'impotence fonctionnelle de l'élément est évidente; mais sa destruction est loin d'être toujours complète. Au début des cachexies pigmentaires, on rencontre de ces éléments cellulaires dont le protoplasma est comme tatoué de granulations colorées, logées de préférence au voisinage du noyau. Dans les cellules du cœur, par exemple, les granulations ocreuses se tassent au niveau des pôles du noyau central, dans le fuseau protoplasmique, libre de myosine et logé au centre de la cellule contractile.

Les granulations qui constituent la dégénérescence pigmentaire sont au moins de deux ordres, pour ce qui est de leur coloration à la lumière transmise et de leur teneur en fer : elles constituent soit le pigment ocre, riche en fer, soit le pigment brun qui en paraît exempt. L'un et l'autre dérivent de la matière colorante du sang. Ils diffèrent nettement des pigments biliaires, dont les grains sont d'un jaune ou d'un vert très tranché, et ne sauraient être confondus avec les poussières charbonneuses (anthracosis), avec les poussières d'oxyde de fer (siderosis), non plus qu'avec la matière brune des tumeurs mélaniques (mélanine).

Certaines cirrhoses du foie alcooliques ou non, une variété de diabète à marche rapide (diabète pigmentaire) montrent les plus beaux exemples actuellement connus d'atrophie pigmentaire par pigment ocre ferrugineux : les cellules hépatiques, pancréatiques, thyroïdiennes et pituitaires, les leucocytes des ganglions lymphatiques, les épithéliums des glandes sudoripares et des glandes surrénales, les fibres myocardiques, la plupart des cellules jusqu'aux endothéliums des vaisseaux et des séreuses peuvent se gorger de ces grains pigmentaires et s'atrophier progressivement, au point de disparaître. Les lésions épithéliales du rein (tubes contournés) au cours de l'hémoglobinurie paroxystique appartiennent à un ordre comparable de faits histologiques.

Les cellules surrénales de la partie profonde de la couche corticale (zone pigmentaire) souffrent souvent d'atrophie par pigmentation brune. De même, dans la maladie d'Addison, la cachexie pigmentaire est mélanique et les épithéliums profonds de la peau ainsi que des muqueuses s'infiltrent de ces granulations brunes fortement colorées, dépourvues de fer bien que dérivant de l'hémoglobine.

L'atrophie ou la dégénérescence *graisseuse* des éléments cellulaires ne doit pas être confondue avec leur adipose (surcharge graisseuse). Pour qu'il y ait atrophie graisseuse proprement dite, il faut que les granulations grasses qui infiltrent l'élément malade résultent d'une désintégration chimique des matières albuminoïdes du protoplasma. Autrement, s'il s'agit de graisse assimilée par l'organisme et accumulée dans un élément, on a affaire à l'adipose, à la surcharge graisseuse, lésion qui n'est ni une dégénérescence, ni une atrophie, mais un simple vice de nutrition, cause possible, cependant, de troubles trophiques secondaires.

Tous les éléments cellulaires soumis à une ischémie rapide, par alté-

ration du vaisseau nourricier de la région, peuvent être frappés de dégénérescence graisseuse aiguë. Les infarctus de la rate et du rein le prouvent : les globules blancs pressés sur les frontières de la région ischémiée emportent hors du foyer à peine formé d'immenses quantités de granulations graisseuses résultant de la désintégration nécrobiotique des diverses cellules englobées dans l'infarctus. Les foyers de ramollissement cérébral secondaires à une thrombose ou à une embolie montrent les mêmes lésions, aggravées encore par le fait de la grande quantité de matière graisseuse préexistant autour des cylindres-axes; des amas

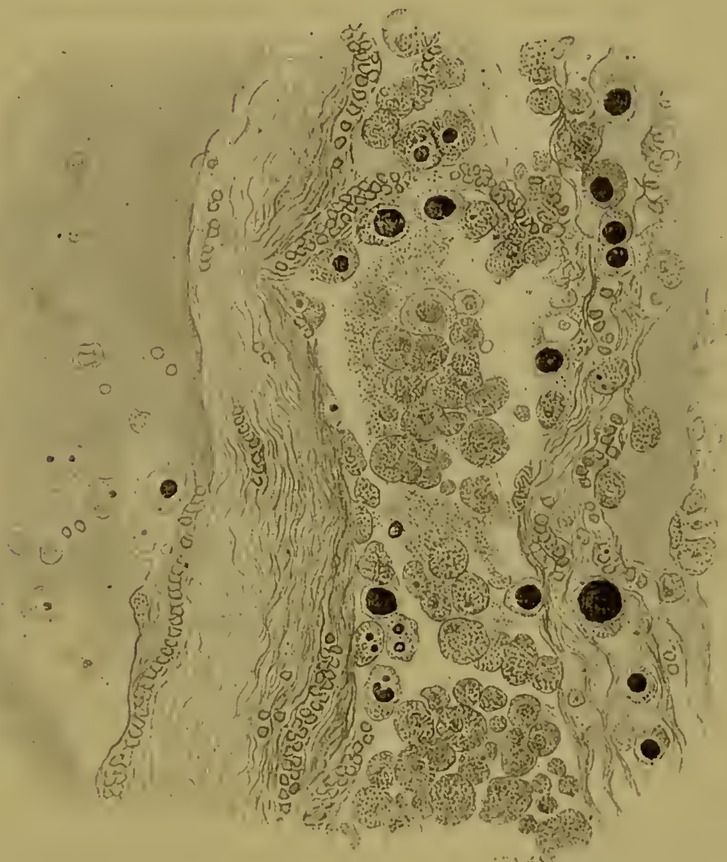


Fig. 55. — Dégénérescence graisseuse des épithéliums de l'alvéole pulmonaire, au voisinage de lésions tuberculeuses (infiltration gélatiniforme, de Laënnec). — Un grand nombre de leucocytes et d'épithéliums desquamés flottent dans la cavité alvéolaire. Plusieurs épithéliums demeurés en place contiennent de grosses boules de graisse, noircies par l'acide osmique. — Grossissement 280/1.

énormes de granulations graisseuses (corpuscules de Glüge) s'accumulent à l'intérieur des gaines lymphatiques péri-vasculaires.

Un certain nombre de maladies, comme la tuberculose, la syphilis, le cancer, sont susceptibles de déterminer l'atrophie graisseuse de différents éléments cellulaires : les épithéliums du foie, du rein, du poumon (fig. 55), l'ensemble des revêtements endothéliaux des vaisseaux et des séreuses, subissent, tour à tour ou simultanément, une semblable dystrophie. En pareille circonstance, les désordres ne diffèrent point de ceux occasionnés par les poisons stéatosants, comme l'alcool, le phosphore ou

l'arsenic. Les mêmes remarques sont applicables à plusieurs septicémies subaiguës ou chroniques. L'ostéomyélite, les suppurations pelviennes d'origine puerpérale ou autre et, d'une manière générale, toutes les infections prolongées en font foi : à l'autopsie, on découvre fréquemment alors la dégénération graisseuse des viscères, des parois vasculaires, quelquefois même du système musculaire tout entier.

Dystrophies. — Comme on le voit par ce qui précède, la distinction entre les lésions inflammatoires proprement dites, subaiguës ou chroniques, et les atrophies ou dégénérescences concomitantes paraît des plus malaisées. Si l'on cherche à établir la limite où finissent les processus inflammatoires, afin de reconnaître où commencent les atrophies, les dégénérescences et les dystrophies, on manque d'arguments, tant font défaut leurs caractères pathognomoniques. A moins donc de rejeter hors du cadre de l'inflammation tout ce qui n'est point réaction élémentaire aiguë (depuis l'hyperdiapédèse jusqu'aux proliférations cellulaires), on est bien obligé d'accepter et d'y décrire la presque totalité des troubles matériels reconnaissables au microscope.

Quoi qu'il en soit des idées théoriques, qui n'ont pas à entrer ici en ligne de compte, une notion domine le chapitre des dystrophies et des dégénérescences inflammatoires : leur association, extrêmement fréquente, avec les vraies altérations phlegmasiques, subaiguës et chroniques. Si donc l'hésitation est acceptable pour certaines d'entre elles (comme les dépôts tophacés d'urate de soude déposés dans la goutte, au milieu des lames fibreuses, ou autour des capsules cartilagineuses des articulations), pour d'autres le doute est impossible. Ainsi, l'*état muqueux* (dégénérescence mucoïde) des cellules fixes enclavées au milieu des productions inflammatoires les plus indiscutables (fausses membranes pleurétiques, fongosités articulaires, endartérite chronique) ressortit sans discussion aux lésions inflammatoires lentes ou bâtardes.

Il en est de même pour la transformation ou *dégénérescence hyaline* des produits exsudatifs, en particulier des caillots sanguins précipités dans les cavités séreuses (thrombus cardiaques et vasculaires, caillots des anévrysmes). Cette dernière transformation frappe aussi les éléments vivants du tissu conjonctif; diverses inflammations chroniques interstitielles, qu'on voit dans la lèpre, le rhinosclérome, la tuberculose, certaines tumeurs de la face et des mâchoires, renferment souvent des éléments connectifs volumineux dégénérés ainsi, d'une façon partielle ou totale. Les masses hyalines accumulées dans le protoplasma ont les dimensions les plus variables et leurs élections colorantes les ont fait prendre, plus d'une fois, pour des microbes pathogènes.

La transformation hyaline des tissus connectifs ou de leurs éléments diffère de la *dégénérescence amyloïde* par des caractères tranchés. La matière amyloïde a une prédilection marquée pour le réticulum du tissu lymphoïde, pour les parois des vaisseaux et les gaines d'enveloppe des

canaux glandulaires. Elle tuméfie les parties en les indurant; elle leur impose une homogénéité et une transparence louche des plus caractéristiques. Les transformations chimiques subies par la matière albuminoïde pour devenir amyloïde sont irréductibles : la putréfaction, les infections, les ferments seront, dorénavant, impuissants à l'entamer. Cette substance permet encore un certain degré de survie aux éléments cellulaires qui lui sont accolés (endothéliums vasculaires, globules blancs, hématies). Les globules blancs sont, jusqu'à présent, les seuls éléments cellulaires qui paraissent, avec les fibres musculaires lisses, susceptibles de subir directement cette dégénérescence si particulière. Les cachexies d'origine infectieuse

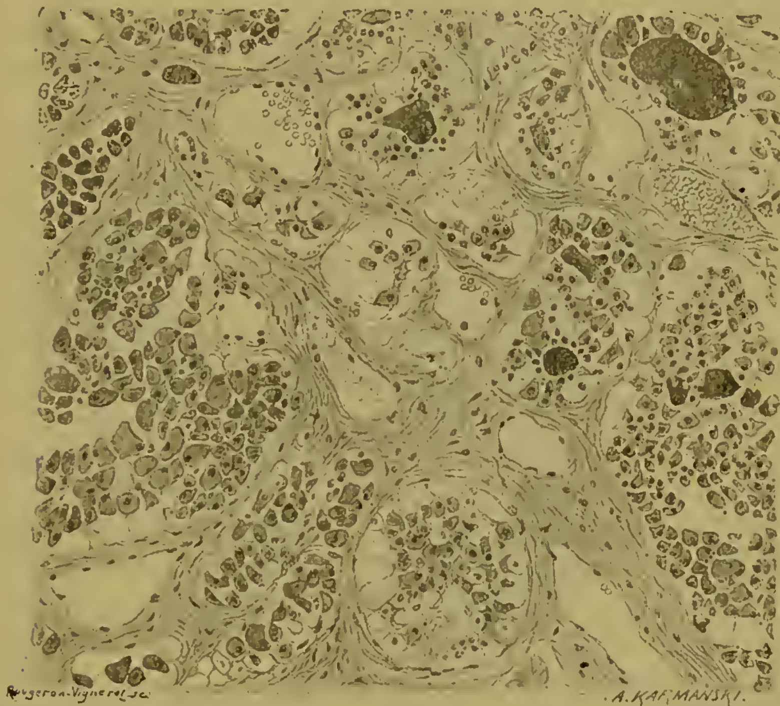


Fig. 54. — Pituitairite chronique. — Dégénérescence colloïde et hyaline des épithéliums glandulaires. Épaississement modéré des travées conjonctives interstitielles. — En haut, à droite, un gros bloc colloïde; au-dessous, quelques blocs moindres, formés aux dépens des cellules épithéliales altérées. En bas, ilots d'épithéliums en train de subir la dégénérescence hyaline. — Grossissement 160/1.

chronique (tuberculose, syphilis, suppurations chroniques et paludisme) sont les terrains de prédilection pour la genèse de la matière amyloïde.

La *transformation colloïde* ou gélatiniforme des tissus et des éléments s'observe beaucoup plus fréquente au niveau des lésions néoplasiques que dans l'épaisseur des zones atteintes d'inflammation chronique. Cependant, nombre d'épithéliums enflammés peuvent devenir colloïdes : les goîtres, les inflammations lentes de la glande pituitaire (fig. 54), l'entérite chronique muco-membraneuse, les synovites tendineuses et articulaires chroniques (hygromas et kystes à grains riziformes), présentent quelques-unes des formes multiples de cette métamorphose mucoïde.

L'*état vacuolaire* des éléments constitue l'un des nombreux aspects de la *liquéfaction*, de la fonte séreuse ou de la désintégration humide des

parties. On peut l'opposer, par contraste, aux atrophies fragmentaire, granulo-fragmentaire et fibrillaire des éléments, lésions qui correspondent à une mortification cytoclastique ou desséchante des éléments englobés dans diverses lésions chroniques ou même subaiguës.

Tout élément qui apparaît creusé de vacuoles remplies de sérosité albumineuse doit être considéré comme un élément en voie de destruction; son noyau demeurât-il encore visible, tuméfié ou vésiculeux, on pourrait prévoir sa déchéance prochaine. Les vacuoles qui estampent le protoplasma des épithéliums striés des tubes urinifères, dans les néphrites,

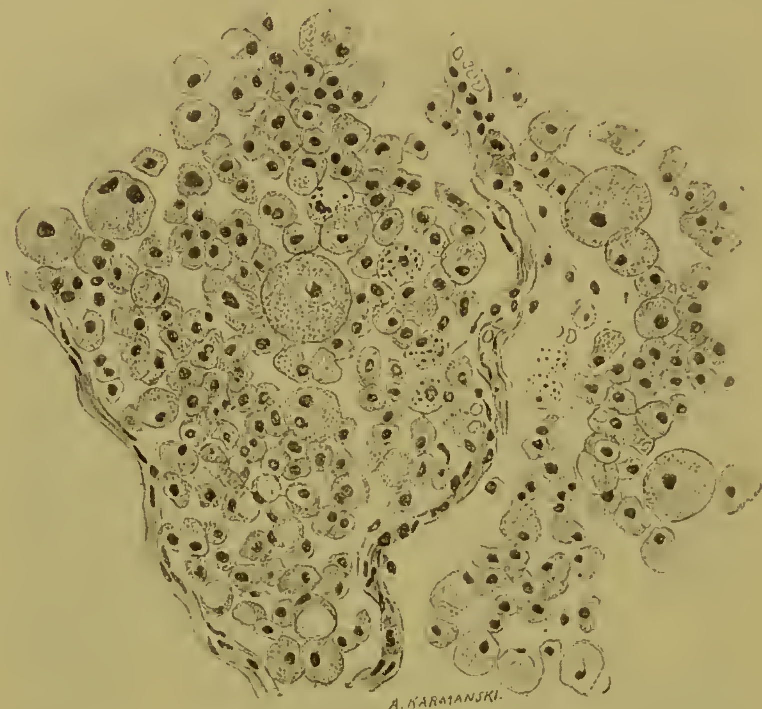


Fig. 55. — Dégénérescence vacuolaire des épithéliums alvéolaires desquamés et des leucocytes diapédésés dans l'alvéole, au voisinage d'un foyer de tuberculose pulmonaire chronique. — A côté d'éléments volumineux sphériques, hydropiques, et contenant un ou plusieurs noyaux, on aperçoit des leucocytes presque uniquement constitués par une vacuole et un noyau. — Grossissement 350/1.

permettent de suivre les progrès de cette destruction élémentaire : la substance albuminoïde évacuée à la surface des éléments se condensera dans la lumière du tube, y formera l'origine de certains cylindres hyalins, colloïdes ou granuleux; mais souvent une fonte épithéliale partielle apparaîtra, après l'osmium, comme le *primum movens* du processus dégénératif. Les alvéoles pulmonaires adjacents aux nodules de tuberculose caséeuse chronique sont souvent aussi remplis d'épithéliums et de leucocytes ainsi vacuolisés (fig. 55).

Hypertrophies. — Toute question doctrinale à part, il est incontestable qu'un grand nombre de tissus et d'organes, troublés dans leurs fonctionnements sous l'influence de lésions inflammatoires subaiguës ou chroniques, augmentent lentement de volume, et s'hypertrophient, au sens macroscopique du mot. Nous n'avons pas à nous occuper ici des

hypertrophies qu'on pourrait appeler physiologiques, habituellement désignées sous le terme de compensatrices ou de suppléance, comme celles d'un rein ou d'un testicule, à la suite de l'extirpation de son congénère. Hanot et ses élèves ont décrit des hypertrophies et hyperplasies partielles de la glande hépatique, compensatrices de lésions chroniques antérieures.

L'examen méthodique montrera, il est vrai, dans bien des circonstances, que l'hypertrophie pathologique comporte cependant une insuffisance fonctionnelle de l'organe ou du tissu tuméfié. Pour prendre un exemple connu, l'hypertrophie de la prostate, si commune chez le vieillard, correspond à un jeu défectueux de l'appareil glandulaire péri-uréthral, et s'accompagne, en outre, de lésions matérielles, dégénératives, des acini prostatiques et de leurs épithéliums. De plus, l'obstacle apporté par la glande hypertrophiée au jeu du réservoir vésical est la source d'une foule de désordres secondaires.

Quand on parle donc d'hypertrophies inflammatoires subaiguës on entend toujours des lésions complexes, et lorsqu'il s'agit d'appareils glandulaires on accepte, par avance, la coexistence de perturbations fonctionnelles considérables, agissant bien plus par insuffisance que par excès; il est, toutefois, quelques exceptions à cette règle.

Dans les tissus, particulièrement les tissus connectif musculaire, osseux et cartilagineux, l'hypertrophie secondaire aux lésions inflammatoires est habituellement une lésion réactionnelle, de défense à vrai dire, et dans laquelle l'inflammation ne joue qu'un rôle éloigné. Quelques exemples le démontreront. Un ulcère simple de l'estomac s'est-il développé au niveau du pylore, en se guérissant, il peut amener, par un travail de rétraction cicatricielle, une sténose pylorique, d'un accès pénible aux masses alimentaires. Les efforts répétés des couches musculaires de l'estomac contre cet obstacle déterminent leur lente hypernutrition; cette hypertrophie deviendra d'autant plus considérable et étendue, que le rétrécissement du pylore sera plus étroit, la quantité des aliments stagnants plus abondante, et la durée de la maladie plus prolongée.

Le cancer annulaire de la même région pylorique s'accompagnera des mêmes réactions hypertrophiantes des muscles lisses de l'estomac; avec cette différence toutefois, que les désordres hypertrophiques s'aggravent d'une infiltration de cellules cancéreuses dans les espaces interstitiels périmusculaires. On sait que le plus grand nombre des observations connues de linite plastique, sinon leur universalité, ont trait à une infiltration cancéreuse diffuse de la totalité des parois gastriques, y compris le revêtement péritonéal.

Tout obstacle apporté au débit de l'un quelconque des appareils canaliculés de l'organisme doit, en un mot, retentir sur les appareils musculaires annexés et solliciter leur hypertrophie fonctionnelle secondaire. Le mécanisme de ces perturbations est simple, et l'inflammation chronique n'y joue qu'un rôle effacé. L'hypertrophie, quelquefois colossale, des couches musculaires du gros intestin au-dessus d'un rétrécissement (par malformation, par cancer annulaire, etc.), l'hypertrophie de la vessie chez

les vieux urinaires, l'hypertrophie du cœur secondaire, soit aux affections valvulaires, soit à la néphrite chronique atrophique, sont autant d'exemples qu'il me suffira d'énumérer. Il est bon de remarquer que, pour le tissu musculaire du moins, la proximité trop grande des lésions inflammatoires subaiguës ou chroniques, loin d'être une cause d'hypertrophie, produit plutôt dans les masses contractiles des désintégrations et des atrophies. Seul, peut-être, de tous les muscles le muscle utérin semble, dans certaines métrites chroniques, échapper à cette menace d'atrophie.

Le tissu osseux réagit avec une grande énergie contre les lésions inflammatoires qui l'environnent. Les ostéites hypertrophiques, productives ou condensantes, les exostoses consécutives aux maladies infectieuses, représentent autant de modifications dans lesquelles la nutrition exagérée de l'os occupe le premier plan. Pour la plupart des cas, la production exubérante de lamelles osseuses semble conserver d'abord, comme tutrices naturelles, les arborisations vasculaires de Havers. Toute inflammation lente ou subaiguë du tissu osseux s'accompagne cependant de remaniements, multiples et irréguliers, dans la texture de l'os : les canaux de Havers, qu'ils soient les primitifs (datant de la première genèse osseuse), ou néoformés, subissent, autant qu'on en peut juger, plusieurs séries de bouleversements topographiques. On dirait que la substance osseuse en voie d'hypertrophie, avant de prendre une forme définitive, a dû passer par plusieurs phases évolutives. Les vaisseaux sanguins logés dans les canaux de Havers en guident les mouvements désordonnés et en conservent des traces, qui sont comme les cicatrices de poussées éteintes.

Cet effort vers la restitution de la matière vivante, dont le tissu enflammé garde les empreintes ineffaçables, n'appartient sans doute pas uniquement au tissu osseux : seulement celui-ci les retient et les inscrit plus longtemps, à cause de l'immobilité plus prolongée de ses lamelles et de leur encroûtement par les sels phosphatiques. Les mêmes bouleversements hypertrophiques, les mêmes végétations néo-vasculaires ne guident-ils pas, au sein des espaces conjonctifs, la genèse du tissu de granulation? La matrice des bourgeons charnus, des plaies de bonne nature, n'a-t-elle pas besoin, elle aussi, de révolutions indélébiles dans l'ordination des tissus ulcérés? Réaction désordonnée de la matière vivante contre les substances irritantes qui l'imprègnent, telle semble être, en résumé, la formule anatomique des hypertrophies et des hyperplasies inflammatoires.

L'étude des hypertrophies glandulaires confirmerait, de tous points, les notions précédentes.

Bien que la question des hypertrophies se confonde par beaucoup de côtés avec celle des *hyperplasies*, on les peut dissocier néanmoins dans une étude d'ensemble. L'histologie justifie, d'ailleurs, une pareille distinction. Elle reconnaît des cellules en état de nutrition exagérée, d'une part, et, de l'autre, des cellules proliférées en excès, sans que les deux processus

soient, partout, nécessairement associés. Déjà, à propos des hypertrophies musculaires, le microscope nous montrait les éléments contractiles du cœur augmentés de volume, et ayant conservé, pour le reste, tous leurs attributs d'éléments normaux. La démonstration est aussi complète pour quelques glandes, le foie, la surrénale, sans doute aussi la pituitaire. L'inflammation chronique hypertrophique, partielle ou générale, des tissus glandulaires existe, caractérisée par une augmentation de volume des épithéliums, avec conservation à peu près parfaite de leurs différentes qualités normales. Le plus remarquable exemple d'hypertrophie généralisée d'un tissu glandulaire se rencontre dans la cirrhose hypertrophique biliaire, de Hanot, quelles que soient d'ailleurs l'origine et les causes effectives de cette maladie progressive autant qu'incurable.

Quant aux hypertrophies partielles des glandes, on peut citer les hépatites et les surrénalites nodulaires, au milieu desquelles un certain nombre de cellules épithéliales sont en évolution hypertrophique, sans cependant la pousser au delà des limites anatomo-physiologiques. Une comparaison peut être établie entre ces superproductions glandulaires, bouleversant de fond en comble la contexture de l'organe enflammé, et les lésions de thyroïdite chronique qu'on relève dans le goitre hypertrophique. Les hypertrophies des épithéliums pepsinifères qui accompagnent la gastrite hyperpeptique, et les hypertrophies du tissu réticulé décelables dans les adénites chroniques se rapprochent, par des côtés multiples, des hyperplasies nodulaires des glandes.

Irrité, l'organe s'hypertrophie; mais, à dire vrai, les éléments glandulaires ne sont pas seuls en cause : outre cette nutrition exagérée, à laquelle s'adjoint d'ordinaire une puissante prolifération, la gangue conjonctivo-vasculaire interstitielle qui leur sert de support souffre aussi, pour sa propre part, et fréquemment réagit à l'unisson.

Ce sont précisément les combinaisons diverses des lésions glandulaires, improprement dénommées parenchymateuses, avec les altérations concomitantes du tissu interstitiel, qui constituent les formes, aussi complexes que variées, des hypertrophies viscérales d'origine inflammatoire.

Nous les résumerons à propos des inflammations subaiguës et chroniques du squelette conjonctivo-vasculaire.

5° **Troubles sécrétoires.** — Tout appareil glandulaire enflammé souffre dans ses fonctions épithéliales. Tantôt, comme pour les néphrites chroniques diffuses atrophiques, les sécrétions de l'organe sont exagérées, au moins quant à quelques-unes des substances excrétées. Tantôt, l'organe, chroniquement irrité, fournit une quantité moindre de ses produits, lesquels sont excrétés plus concentrés, sinon pathologiques : telle est la polyurie de la néphrite dite interstitielle, telle aussi la polycholie des congestions hépatiques et de certaines cirrhoses au début ; la teneur exacte en matériaux excrémentitiels peut être moindre que la normale.

Les hypersécrétions muqueuses, symptomatiques de la gastrite paren-

[M. LETULLE.]

chymateuse muqueuse, par exemple, du catarrhe chronique des bronches, ou de la métrite catarrhale rentreraient dans le premier groupe des hypersécrétions d'origine inflammatoire. Inversement, la formation des kystes pilo-sébacés consécutifs à l'acné séborrhéique, la précipitation de masses albumineuses colloïdes à l'intérieur des tubes contournés du rein, la formation de divers cylindres dans la néphrite chronique, et, d'une manière générale, l'ensemble des kystes glandulaires dits par rétention appartiennent au second ordre de faits.

Les perturbations sécrétoires atteignent, de même, certains des éléments épithéliaux gravement désorganisés par l'une quelconque des altérations trophiques citées précédemment. C'est ainsi qu'on observe, au cours des hépatites chroniques compliquées d'évolution nodulaire, des tronçons de trabécules en voie d'atrophie et cependant disposés en néo-canalicules biliaires. Au centre du canal informe, ouvert ou fermé à ses deux extrémités, et perdu parmi les travées cirrhotiques, une cavité persiste, comblée par un liquide biliaire boueux, calculeux même, produit de la sécrétion défectueuse des cellules hépatiques disloquées. Dans le goitre, les acini thyroïdiens, distendus à l'extrême, par les masses colloïdes (qui sont comme les résidus de la sécrétion pathologique de leurs épithéliums) appartiennent à la même série de perturbations sécrétoires.

Il faut remarquer que les résidus de leur sécrétion normale ou pathologique stagnent à l'intérieur des cavités glandulaires : la cause en est dans leur évacuation défectueuse, incomplète, sinon impraticable, à travers les canaux excréteurs sous-jacents, eux-mêmes enflammés. La série, variée à l'infini, des dilatations chroniques des canaux et des réservoirs glandulaires en est l'expression ultime. L'hydropisie de la vésicule biliaire et l'hydronéphrose lithiasiques, la dilatation de l'estomac par sténose pylorique offrent, à cet égard, la même signification pathogénique que la tumeur lacrymale, la grenouillette sublinguale ou les kystes muqueux de la cavité buccale.

4° **Fonctions de reproduction (développement).** — Les lésions inflammatoires chroniques font quelquefois leur apparition à une période de la vie organique où le développement des parties n'est pas encore arrivé à son terme. Diverses altérations, non pas atrophiques mais aplasiques, peuvent en résulter, dans lesquelles l'influence nutritive du système nerveux central entre, évidemment, en ligne de compte.

Les *aplasies* constituent un chapitre de pathologie générale qui touche par trop de côtés à la tératologie pour que nous ayons à nous en occuper. On peut noter cependant que le plus grand nombre des lésions inflammatoires survenues pendant la vie intra-utérine n'échappent plus guère aux recherches des embryologistes modernes. On sait, par exemple, le rôle important dévolu, dans les malformations du fœtus, aux adhérences phlogogéniques des membranes de l'œuf (amputations spontanées, anencéphalie, etc.).

De même, pendant la vie infantile, les maladies infectieuses occasionnent des désordres locaux qui retentissent sur le développement ultérieur des parties. Le rétrécissement mitral pur, la paralysie infantile, les troubles trophiques consécutifs aux végétations adénoïdes du pharynx, aux arthropathies et en particulier aux arthrites tuberculeuses, sont des exemples bien connus, qu'il suffit de rappeler.

Les lésions de l'aplasie artérielle, celles des aplasies viscérales et en particulier de l'aplasie rénale, dont l'époque d'apparition est aussi mal établie que la cause, la chlorose vraie de Virchow, constituent autant de désordres paraissant se rattacher, par certains points du moins, aux inflammations chroniques. L'intervention de processus inflammatoires datant de la vie fœtale ou des premiers temps de la vie extra-utérine a pu être invoquée logiquement par différents auteurs pour expliquer l'une ou l'autre, sinon l'ensemble, de ces altérations formatives.

Hyperplasies. — La multiplication exagérée des éléments cellulaires englobés dans un département chroniquement enflammé ne fait, pour ainsi dire, jamais défaut tant que dure la phase active, réactionnelle, du processus. Plus tard, lorsque le travail phlogogénique sera éteint, quand sera venue l'heure de la déchéance organique, les phénomènes d'involution, d'atrophie prédomineront, si même ils ne tiennent pas uniquement la scène.

Jusque-là, tant que la lutte n'est point éteinte, les phénomènes hyperplasiques se succèdent, modérés ou violents, interstitiels ou parenchymateux, diffus ou circonscrits.

On s'est efforcé longtemps de découvrir un antagonisme entre les modifications imposées au squelette conjonctivo-vasculaire et les lésions subies par les épithéliums parenchymateux. La prédominance, apparente ou réelle, des végétations du tissu conjonctif, comparée à la fréquence des processus dégénératifs affectant, dans le même lieu, les éléments épithéliaux, avait frappé les premiers observateurs. La vitalité du tissu conjonctif et de ses dérivés offre, il faut l'avouer, un contraste marqué, avec la réaction des cellules épithéliales glandulaires plus modérée, plus lente, souvent incomplète, sinon même nulle.

Néanmoins, dans un grand nombre de circonstances, l'inflammation chronique, qui fait hypertrophier et proliférer la gangue, sollicite également et d'une manière tout à fait équivalente la nutrition et la multiplication des épithéliums. Les allongements hypertrophiques et hyperplasiques des glandes en tube sillonnant la muqueuse utérine, au cours de la métrite chronique hypertrophique, ne le cèdent point, toutes proportions gardées, à l'hyperproduction des fibres musculaires et du tissu connectif des couches sous-jacentes. De même, dans l'acné hypertrophique, la dilatation excessive des glandes sébacées et la prolifération des épithéliums stéatogènes prédominent sur la superproduction du tissu fibreux interstitiel. Enfin, les lésions hyperplasiques de la gastrite chronique catarrhale,

celles de l'entérite et de l'entéro-colite chroniques sont poussées quelquefois au point de créer de véritables tumeurs adénomateuses, polypes muqueux, pédiculisés ou sessiles, gorgés de canaux glandulaires dilatés et d'épithéliums caliciformes en transformation muqueuse. Détail important, dans ces conditions, les hyperplasies épithéliales, même les plus considérables, respectent d'une manière méthodique les limites contexturales imposées aux canaux glandulaires. A ce point de vue, on ne saurait trop le répéter, les adénomes ainsi produits diffèrent radicalement des transformations épithéliales cancéreuses, dont le caractère pathognomonique est de défoncer précisément, dès leur début, les frontières connectives adjacentes.

Les papillomes les plus exubérants de la peau ou des muqueuses, les végétations en choux-fleurs, en crêtes de coq, les tumeurs verruqueuses relèvent du même processus, et leur diagnostic différentiel est basé sur la même délimitation dermo-épithéliale.

Il n'y a donc nul antagonisme entre les hyperplasies épithéliales et les hyperplasies conjonctives, les deux ordres de lésions pouvant indéfiniment évoluer d'une manière parallèle et simultanée. Toutefois, leur dissociation est également possible, fréquente même et, de part et d'autre, compliquée de diverses dégénérescences, comme nous le verrons plus loin. Resterait à établir l'influence des lésions inflammatoires sur la genèse des productions tumorales, et spécialement du cancer; ce problème pathogénique ne rentre pas dans notre cadre. Contentons-nous d'étudier les hyperplasies élémentaires, et en particulier celles des cellules connectives.

Le tissu de granulation. — Les inflammations subaiguës du tissu conjonctivo-vasculaire se résument, à quelques détails près, en une formule unique : le *tissu de granulation*. Partout où la gangue conjonctive est suffisamment irritée pour réagir d'une manière prolongée, elle prolifère et s'hypertrophie. Ses végétations, souvent disproportionnées, excessives, élaborent un tissu nouveau : très vasculaire, gorgé de sucs et d'éléments cellulaires jeunes, ce tissu nouveau est capable de remplir par ses bourgeonnements les lacunes et les cavités les plus étendues. Le type le plus remarquable, comme le plus anciennement connu, est représenté par les *bourgeons charnus* proliférant à la surface d'une plaie de bonne nature, qu'il s'agisse des téguments dilacérés ou d'une muqueuse partiellement détruite. Les manifestations sont les mêmes, d'ailleurs, au niveau des couches profondes, sous-aponévrotiques, ou viscérales, du tissu conjonctivo-vasculaire.

Les seules différences qu'on ait à noter entre ces diverses régions consistent tantôt dans l'évolution plus discrète, tantôt dans la puissance de pénétration plus grande des processus néo-formateurs.

Le processus se singularise quelque peu, suivant que son action a dû s'exercer à la surface d'une membrane séreuse, dans l'épaisseur d'une membrane épithélialisée, ou parmi les méandres des cloisons intersti-

tielles d'un viscère. De toute façon cependant, une inflammation végétante du tissu conjonctif offrira certains caractères fondamentaux constants, qui seront comme sa signature pathognomonique. Résumons-les.

Les végétations élémentaires du tissu conjonctif, secondaires ou non à la mortification pyogénique des parties, ont habituellement une allure subaiguë. Elles dépassent même le but, sollicitées qu'elles sont par leur vitalité excessive, mais de courte durée.

Le tissu bourgeonnant est gorgé d'éléments cellulaires, parmi lesquels les leucocytes mononucléaires, polynucléaires et éosinophiles prédominent assez longtemps. D'innombrables traînées de jeunes cellules connectives les accompagnent, engainant une foule de vaisseaux capillaires embryonnaires. Ces vaisseaux, néo-formés, comme le montrent leurs parois minces et rigides, sont largement perméables au sang. Dans les interstices ténus qui séparent les îlots de jeunes éléments, quelques fibrilles connectives commencent à se modeler. Leurs prolongements fusiformes, ramifiés, montrent qu'il s'agit de vastes réseaux de cellules connectives muqueuses, intercalées aux pointes protoplasmiques néo-vasculaires et esquissant l'ébauche de cloisonnements interstitiels. Les réactifs chimiques appropriés constatent la présence d'une grande quantité de mucine, épanchée dans les mailles de ce tissu embryonnaire.

Peu à peu, à mesure que progressent les élaborations connectives, les signes de l'activité néo-formative du tissu diminuent. Des cellules fixes, d'abord tuméfiées, puis de plus en plus plates apparaissent, étalées sur les travées fibrillaires plus denses, irrégulièrement distribuées. Les mastzellen d'Ehrlich se fixent dans les interstices. Des vaisseaux capillaires, les uns largement béants demeurent à l'état de grands lacs sanguins limités par une paroi extraordinairement ténue; les autres s'affaissent, en épaississant leur paroi devenue hyaline; d'autres enfin s'atrophient tout à fait, sous forme de cordons fibroïdes, au point de disparaître au milieu du tissu cicatriciel rétracté.

La sénilité du tissu de granulation s'annonce par sa transformation en une cicatrice rigide et la sclérose du tissu conjonctif bourgeonnant représente la dernière expression d'un processus inflammatoire subaigu, devenu chronique. La fin de la poussée et la chronicité de la lésion se signalent toujours par l'apparition, sur les coupes, des ondulations caractéristiques du tissu fibreux.

Les combinaisons intermédiaires les plus variées peuvent s'observer. Les foyers nodulaires toxi-infectieux les plus aigus, semés dans la gangue interstitielle de l'organisme, s'associent aux bourgeonnements tantôt les plus discrets, tantôt les plus abondants, du tissu de granulation. Ces deux formes de lésions interstitielles, foyers nodulaires et tissu de granulation, parviennent, dans diverses circonstances, à mêler leurs éléments de la manière la plus intime : les zones embryonnaires s'associeront alors aux placards fibroïdes, denses et secs, de la sclérose cicatricielle. Tout dépend de l'ordre des causes et, par-dessus tout, de leur durée. Les poussées

d'une inflammation toxi-infectieuse coordonnent quelquefois des élaborations interstitielles fort disparates, sinon même paradoxales : on le voit dans la tuberculose, la syphilis, la lèpre.

Quelle que soit la forme affectée par l'inflammation de la gangue conjonctive, ses désordres n'ont, avec ceux des épithéliums adjacents, que des rapports de contiguïté. C'est une notion anatomo-pathologique solidement établie aujourd'hui, que les inflammations du tissu interstitiel n'ont guère d'action sur les éléments épithéliaux, ses associés. A cet égard, la

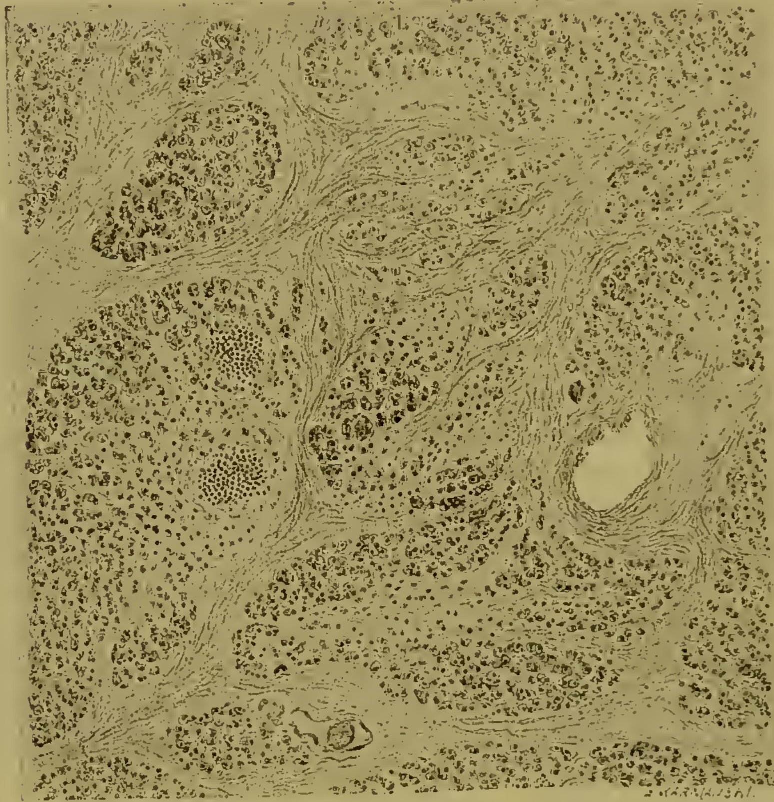


Fig. 56. — Pancréatite chronique atrophique. — Dislocation des acini en partie atrophiés : segmentation des lobules par un tissu fibreux surabondant. — A droite, coupe d'un canal excréteur de deuxième ordre, avec quelques épithéliums normaux ; à gauche, deux îlots d'éléments arrondis, îlots de Langerhans irrités. — En bas, un canalicule dilaté contenant un bloc hyalin, calcul microscopique, enclavé. — Grossissement 60/1.

pathologie des viscères a subi une refonte complète : la néphrite interstitielle, les cirrhoses atrophiques du foie et la myocardite chronique ont été revues et profondément revisées. Les éléments parenchymateux, cela est démontré, souffrent pour leur propre compte, concurremment avec le squelette interstitiel (fig. 56). La doctrine des *cirrhoses épithéliales*, défendue par un des maîtres de la médecine française, ne reposait que sur des spéculations théoriques, non sur des faits. Une inflammation quelconque des travées conjonctivo-vasculaires est incapable d'atrophier ou de faire dégénérer la moindre cellule épithéliale et réciproquement, cette dernière fût-elle un épithélium excréteur, un élément de revêtement

accolé à une paroi canaliculaire (épithéliums bronchiques, canaux biliaires, glandes salivaires).

Tout ce qu'on est en droit d'affirmer, c'est que la même série de causes peut attaquer, soit simultanément, soit d'une manière successive, la gangue, les vaisseaux, les nerfs et les épithéliums d'un organe. Les artérites chroniques, considérées aussi, par certains auteurs, comme une cause de sclérose viscérale rentrent dans la même catégorie. Pas plus que les inflammations parenchymateuses, les inflammations chroniques des vaisseaux ne sont susceptibles de créer, à elles seules, une sclérose ou une atrophie glandulaire, à moins d'une ischémie totale et complète. Encore, dans ce dernier cas, les lésions inévitables de l'infarctus, de l'apoplexie ou du ramollissement doivent-elles précéder la rétraction cicatricielle, atrophique, jamais végétante, des parties nécrobiosées.

Les conséquences des hyperplasies conjonctives sont aussi nombreuses que dissemblables, quant aux manifestations deutéropathiques qui en résultent. Elles seront d'une étude moins abstraite, quand nous aborderons les altérations chroniques de la gangue interstitielle. Qu'il suffise, pour le moment, de signaler la rétention possible d'épithéliums à l'intérieur de cavités glandulaires devenues imperméables.

Les inflammations catarrhales, d'origine toxique ou infectieuse, circonscrites à tel département des canaux biliaires, pancréatiques, urinifères ou salivaires donnent une idée de la complexité des désordres occasionnés par la réplétion d'un conduit excréteur. Des infections secondaires, ascendantes ou descendantes, endo-canaliculaires ou péricanaliculaires, pourront, en outre, s'y surajouter, et devenir la source de complications nouvelles. Enfin, la rétention même des produits sécrétés en amont de l'obstacle occasionnera soit des dilatations kystiques, soit des précipitations lithiasiques, soit des atrophies viscérales, pouvant aller jusqu'à amener la disparition complète d'un organe glandulaire. Les kystes sébacés, l'hydronéphrose, les cirrhoses atrophiques biliaires ont, à ce point de vue, une égale signification anatomo-pathogénique. Cependant, on différenciera soigneusement la dilatation kystique des canaux, produite d'une manière mécanique, et les transformations ou évolutions kystiques, tumorales à vrai dire, de leurs épithéliums (kystomes). Tels sont les kystes multiples du rein, du foie, de la mamelle, du testicule, pouvant accompagner diverses variétés d'affections inflammatoires. Ces *kystomes glandulaires* sont le résultat d'une transformation néoplasique des épithéliums ; l'obstacle mécanique, si tant est qu'il ait existé, n'a pu intervenir que d'une manière indirecte, toujours secondaire.

Métaplasies, métatopies, hétéroplasies. — Dans les processus chroniques représentant les extrêmes limites du travail inflammatoire, alors que l'histologie pathologique rencontre, à tout moment, les transformations élémentaires les plus dissemblables, il est commun d'observer des désordres particuliers dont la présence et le développement parmi les

lésions phlogogéniques mettent en relief les problèmes les plus ardus de la pathologie générale.

Voici, pour prendre un exemple, qu'au milieu d'adhérences pleurales anciennes et fibroïdes, apparaissent une quantité considérable de cellules adipeuses, associées à des vaisseaux capillaires souvent énormes, à des ramifications artérielles et veineuses, à des filets nerveux engainés ou non de myéline. Dans ce cas, l'hypothèse d'une métaplasie, produite à l'occasion d'un processus inflammatoire, ne soulève aucune objection : sous l'impulsion des forces évolutives de l'organisme, la néo-membrane est devenue une bande de tissu cellulo-adipeux complet, autochtone, au sens précis du mot.

Mêmes remarques pour l'apparition de lamelles d'osséine parsemée d'ostéoplastes, quand cette ossification vient à s'effectuer, non plus dans la sphère congénitalement circonscrite d'un os, mais dans un département connectif banal. Les ligaments articulaires, le tissu fibreux péri-épiphysaire, les travées inter-lobulaires d'un poumon sclérosé, les adhérences pleurétiques, les lames fibreuses de la dure-mère chroniquement enflammée, les parois d'une artère athéromateuse peuvent, de la sorte, s'ossifier partiellement.

Encore, pour certains cas, comme lors de l'ossification des ligaments articulaires ou des gaines tendineuses, peut-on hésiter entre une *métatopie* et une *métaplasie*. Il est des régions, en effet, qui contiennent à l'état normal de minimes îlots de cellules cartilagineuses ou osseuses, dont l'hyperplasie s'explique d'elle-même, à propos d'une poussée inflammatoire. Les ecchondroses élevées sur les bords d'une arthrite déformante, dans ses lames fibreuses d'enveloppe, ses franges synoviales ou ses gaines tendineuses et même dans les tendons voisins, ne sont guère que des hyperplasies révélatrices d'une nutrition perturbée, d'une métatopie, non d'une hétéroplasie. Les masses abondantes de tissu muqueux qui s'accumulent parfois autour d'une arthrite chronique, simple ou tuberculeuse, appartiennent au même processus (myxomatoses inflammatoires).

Les épais trousseaux musculaires qui viennent à sillonner les grands espaces péri-vasculaires du rein, dans la néphrite atrophique, relèvent aussi des mêmes désordres; tandis qu'au contraire l'ossification des travées fibreuses coupant le parenchyme rénal chroniquement enflammé ressortit à une évolution hétéroplasique. Il en est ainsi, d'ailleurs, pour certains muscles striés des membres, lorsque, frappés de myosite chronique scléreuse, ils se trouvent envahis secondairement par une ossification véritable avec ostéoplastes.

Toutes ces distinctions, un peu théoriques, ne présentent plus aujourd'hui un très grand intérêt : les faits qu'elles mettent en lumière conservent néanmoins une valeur, en montrant, aux ultimes limites de l'inflammation, les pires désordres trophiques subis par les familles élémentaires. Ici, le dérèglement est aussi profond que lors des désagrégations et des

bouleversements survenus aux premiers heurts de l'inflammation aiguë. De telles monstruosités, d'une part comme de l'autre, tant de déformations, toutes ces métamorphoses proclament une vitalité exubérante : tel est le résumé et telle aussi sera la conclusion à tirer de ces considérations. Il y a peut-être davantage encore.

Néoplasies et néoplasmes; tumeurs et inflammation. — Les hypertrophies et les hyperplasies élémentaires et interstitielles ne sont pas l'apanage de l'inflammation aiguë ou chronique : la genèse des néoplasmes proprement dits les utilise aussi, mais suivant un mode autrement actif. La conception moderne d'une tumeur néoplasique se base sur un fait constant : la monstruosité formative de certains éléments. A cette vitalité désordonnée, les différentes cellules prennent part dans des proportions variées en vue de constituer les différentes lésions tumorales. Les diverses séries des éléments de l'organisme, avec leur gangue et leur squelette interstitiel, sont susceptibles de donner naissance à une tumeur spécifique. Qu'il provienne de l'une quelconque des parties constitutives du tissu conjonctivo-vasculaire (fibrome, lipome, sarcome, angiome) ou qu'il ait pour générateur un épithélium (carcinome, épithéliome, adénome), tout néoplasme porte en lui deux caractères fondamentaux, déjà mentionnés du reste à propos des processus inflammatoires : 1° le procédé hypertrophique et hyperplasique, c'est-à-dire la superproduction de matériaux vivants; 2° le désordre architectonique de ses élaborations exubérantes. Un troisième caractère s'ajoute aux deux premiers : 3° l'envahissement, toujours possible, des parties saines de l'organisme par la lésion néoplasique. Cette allure parasitaire, ainsi considérée dans sa conception la plus large, ce parasitisme des éléments néoplasiques constitue peut-être, en dernière analyse, leur propriété la plus spécifique.

Sans entrer dans de trop longs détails, qui conviennent à l'article *Tumeurs* du présent Traité, et sans juger à fond la question fort intéressante des tumeurs dans leurs rapports avec les lésions inflammatoires, l'anatomie pathologique peut, ici même, fournir quelques données. On sait, par exemple, que certaines tumeurs relèvent directement de l'inflammation, en tant que néoplasmes consécutifs à divers processus phlogogéniques. Laissons de côté les sarcomes végétants à type embryonnaire, dont la ressemblance avec le tissu de granulation, avec les bourgeons charnus, va parfois jusqu'à l'identité; la nature de ces tumeurs est trop discutable pour entrer en ligne de compte. On n'en peut pas dire autant des chéloïdes cicatricielles, secondaires, par exemple, aux brûlures étendues, ou à d'autres plaies de la peau, et se développant exactement sur les zones de réparation : il est impossible de leur refuser une étroite corrélation avec l'inflammation qui les précéda naguère. Les fibromes et les fibro-sarcomes nés aux dépens des cicatrices, soit de la peau, soit d'une aponévrose enflammée, soit d'un périoste traumatisé, sollicitent les mêmes réflexions.

Dans un ordre d'idées voisin, ne faut-il pas aussi rattacher les exostoses et les périostoses syphilitiques aux poussées d'ostéopathies aiguës, aux ostéomyélites gommeuses antérieures? Le lipome sus-claviculaire n'est-il pas, d'ordinaire aussi, un phénomène secondaire à une inflammation dite rhumatismale, et subaiguë, du tissu cellulo-adipeux de la région?

Les fibromes lamellaires, plaqués, sous forme de larges amas, sur la convexité du foie et de la rate, au cours des hépatites et des splénites chroniques, les petits fibromes nodulaires, perlés, incrustés en pleine pyramide de Malpighi dans les néphrites chroniques, constituent, également à ce point de vue, plus que de simples coïncidences. Il n'en va pas autrement, d'ailleurs, à propos de la coexistence très commune des myomes et des polypes utérins avec la métrite chronique; de même enfin l'épulis, fibro-sarcome de la muqueuse gingivale, pousse, d'ordinaire, au contact d'une dent cariée.

Pour ce qui est des tumeurs nées aux dépens des épithéliums de revêtement ou des épithéliums glandulaires, l'observation clinique signale, à tout instant, des faits identiques, dans lesquels lésions inflammatoires et néoplasmes épithéliomateux ont marché de pair. Le cancer des fumeurs, le carcinome de la langue greffé sur une leucoplasie buccale d'origine syphilitique, l'épithélioma développé sur une vieille cicatrice d'ulcère variqueux, sont autant d'exemples communément cités et d'une fréquence incontestable.

Les adénomes multiples de la muqueuse de l'estomac (poly-adénomes gastriques) sont des tumeurs susceptibles d'une vitalité extrême; le terrain qui leur donna naissance est phlogogénique au plus haut degré, puisque la gastrite chronique domine habituellement la scène, à la façon d'un signe prodromique. Les adénomes de l'intestin grêle et du gros intestin, très fréquemment liés à une entérite chronique antécédente, répondent souvent à un même processus post-inflammatoire.

Pour ne pas quitter la variété de lésions tumorales dénommées adénomes, citons ces petits adénomes corticaux du rein, bénins à l'ordinaire et simple trouvaille d'autopsie, coïncidant presque toujours avec une néphrite chronique. Enfin, la coexistence des adénomes les plus variés (en tant que type histologique) avec l'hépatite chronique scléro-atrophique est commune au point qu'elle a permis à certains auteurs de décrire une variété de cancer nodulaire du foie avec cirrhose.

S'il fallait pousser plus loin les données du problème, on rappellerait encore les observations, plus nombreuses qu'on ne croit, de cancer de l'estomac ou du duodénum évoluant sur une gastrite ou une duodénite chronique ancienne, ulcéreuse ou non; on rechercherait les liens qui existent entre l'épithélioma de l'anus et ses fistules cicatrisées, entre le carcinome primitif du poumon et la sclérose broncho-pneumonique simple ou tuberculeuse, entre les goitres et le cancer du corps thyroïde. On noterait, au point de vue microscopique, les innombrables et si variées manifestations inflammatoires simples qui entourent, isolent ou réunis-

sent les nodules carcinomateux dans tout organe en voie de cancérisation primitive (tissu de granulation péri-épithéliomateux avec innombrables mastzellen, nodules toxi-infectieux para-carcinomateux, artérites et phlébites juxta-cancéreuses, etc.) et l'on en fixerait la séméiotique.

Les courtes indications qui précèdent suffisent pour amorcer la question du cancer et de l'inflammation, sans qu'il soit possible de l'aborder plus avant. Les articles consacrés au cancer et aux tumeurs compléteront le sujet de la manière la plus satisfaisante, et nous ne pouvons mieux faire que d'y renvoyer le lecteur.

II. — LÉSIONS CHRONIQUES DE LA GANGUE

Les scléroses et leurs modalités; scléroses cicatricielles et scléroses bâtardes ; cirrhoses viscérales. — Les différentes modalités de l'inflammation chronique impriment fortement leur trace dans la gangue interstitielle. Le terme de « sclérose » désigne communément l'ensemble de ces lésions du squelette conjonctif.

A l'œil nu, toute sclérose, quel que soit son siège ou son volume, se caractérise par une coloration plus pâle, blanche, jaunâtre ou grise, plus rarement rougeâtre ou brune, de la partie fibrosée, et par une augmentation de la consistance de la région, devenue plus dure que normalement. Cette induration des zones sclérosées offre des degrés, variant de la dureté fibroïde ou ligneuse, cartilaginiforme (comparable aux callosités cicatricielles), à la mollesse lâche et simple de l'œdème chronique.

Au point de vue macroscopique, un groupe de caractères importants est déterminé par l'étendue et la circonscription des lésions scléreuses. Une cirrhose peut être limitée à une minime étendue, demeurer punctiforme, ou occuper de vastes espaces, comme un lobe entier du poumon, la totalité du foie ou des reins, l'ensemble du péritoine sus-ombilical (rétro-péritonite calleuse), ou de vastes surfaces du revêtement cutané (sclérodermie).

La circonscription des zones cirrhotiques a joué, longtemps, un rôle prédominant dans l'étude pathogénique des scléroses. Ce caractère permit, en effet, à lui seul, d'isoler successivement un grand nombre de variétés, souvent trop schématiques. Suivant les délimitations et les rapports que les placards scléreux semblaient affecter dans les tissus, on sépara, par exemple, les scléroses insulaires ou par îlots isolés, des scléroses diffuses, perdues au milieu des parenchymes. Ainsi, les placards fibreux donnaient naissance, dans la glande hépatique, aux multiples variétés des cirrhoses annulaires, pluri- ou mono-lobulaires, péri-lobulaires, intra-lobulaires et même mono-cellulaires. Circonscrite, ou seulement prédominante à la surface des viscères, la sclérose affectait la forme corticale, pendant que la pathogénie s'efforçait de poursuivre dans les distributions lymphatiques de l'organe les causes et le mécanisme d'une pareille localisation.

Pour peu que les travées fibroïdes fussent condensées au pourtour d'un des systèmes canalisés de l'organisme, la cirrhose devenait péri-canaliculaire ; elle rentrait même dans la catégorie des scléroses systématiques, sitôt qu'elle engainait soit les vaisseaux (péri-artérites et péri-phlébites scléreuses), soit les canaux biliaires (péri-angiocholites), soit les bronches (péri-bronchite scléreuse, bronchectasie et scléroses broncho-pneumoniques).

Enfin, le système nerveux central fournit, à son tour, des données fondamentales. Là, la gangue interstitielle est composée par un tissu d'origine épithéliale, la névroglie, qui suit normalement les ampliations embryogéniques des segments de la moelle et du bulbe. Aussi les scléroses névrogliques sont-elles capables de se rigoureusement systématiser, et l'on pourra les trouver circonscrites dans tels ou tels faisceaux nerveux dégénérés : citons, par exemple, les dégénérations secondaires du faisceau pyramidal et la sclérose tabétique des cordons postérieurs. Elles diffèrent alors radicalement des scléroses diffuses, ou indurations à la fois conjonctives et névrogliques (lésions inflammatoires banales ou spécifiques, suivant les cas), communes aux myélites et aux encéphalites chroniques, telles que la sclérose en plaques, la myélite transverse, la paralysie générale progressive.

Les caractères microscopiques généraux des différentes scléroses offrent un grand intérêt. Ils nous permettront d'isoler deux groupes de lésions, assez différentes, je pense, pour mériter de n'être point confondues.

Le premier groupe comprend les *scléroses cicatricielles*, les cirrhoses proprement dites, vulgairement inflammatoires de par leurs origines reconnues et leurs désordres architectoniques. Après avoir, dans ses départements irrités, donné naissance à une réaction défensive, vivante au plus haut point et décrite sous le nom de tissu de granulation (l'antique tissu de bourgeons charnus), le tissu conjonctivo-vasculaire s'est calmé peu à peu : il tend à organiser définitivement ses travaux. La zone enflammée s'est, pour tout dire, transformée en une région cicatricielle.

Cette cicatrice n'est donc qu'un reliquat, atrophié, des vigoureuses poussées antécédentes. Sur les coupes microscopiques, tout a changé d'aspect : les travées connectives sont plus nombreuses, plus denses ; les éléments nucléaires sont clairsemés et les vaisseaux, moins embryonnaires, plus larges, apparaissent discrètement disséminés parmi les ondulations de la gangue connective nouvelle. Les masses d'éléments cellulaires, jeunes, polymorphes, accumulées naguère en quantités énormes dans les interstices gorgés de sucs, s'affaissent ou se résorbent. Ceux d'entre eux qui pouvaient encore effectuer leur retraite, les leucocytes, s'en vont, emportant les substances inertes ou nuisibles qui encombraient les espaces et nettoyant la place. Les grosses cellules épithélioïdes, les fibroblastes, tendent à se mettre en ordre et, par un

mécanisme encore discuté, assurent la formation de nouvelles fibrilles et de fibres connectives, plus rarement élastiques, denses ou lâches, inégalement réparties. Ainsi ces travées organisent le squelette fibroïde de la cicatrice.

En s'éteignant, l'inflammation donne le branle à des processus régressifs, autrement dit atrophiques, de plus en plus marqués. Les canalisations néo-vasculaires qui irriguaient les espaces du tissu granuleux s'effilent, se comblent en totalité ou en partie, se résorbent même et imposent peu à peu au tissu de cicatrice l'apparence sèche, presque invasculaire, que l'on connaît. En même temps, le volume des parties se réduit; l'ancienne zone inflammatoire se contracte progressivement; et l'on n'ignore ni les déformations secondaires ni les rétractions étendues que le tissu inodulaire pourra occasionner.

Dès ce moment, l'aspect des lésions est caractéristique. Les ondulations de trousseaux fibreux parsèment la coupe : tantôt orientées dans un même sens, tantôt enchevêtrées sans ordre, ces bandes fibreuses sont pathognomoniques. Les fibres élastiques s'y montrent discrètes; les vaisseaux, peu nombreux, sont béants et même ectasiés, comme si leurs parois, mal soutenues, avaient cédé à la pression inégalement répartie de la colonne sanguine qui les parcourait pendant la vie.

Plus tard, quand la cicatrice est devenue tout à fait calleuse, les travées, lamellaires ou lamelliformes, y dessinent des trousseaux hyalins, cassants, à peine vasculaires; elles ne logent plus dans leurs interstices coarctés que quelques rares cellules fixes. Encore, ces dernières, atrophiées, sont-elles réduites à une mince lame de protoplasma pourvue, en son centre, d'un long noyau grêle vivement coloré par les réactifs, incapable de prolifération; de plus, elles sont souvent entourées ou remplies de granulations pigmentaires.

Ces caractères généraux des brides cicatricielles se rencontrent à peu près au complet dans une foule de lésions inflammatoires interstitielles irréductibles, d'origine aiguë ou subaiguë, toxique ou infectieuse, qu'on découvre au sein des divers tissus et organes de l'homme ou des animaux. La durée, l'étendue de ces désordres, la participation, effective ou nulle, des éléments parenchymateux au processus phlogogénique nous importent peu pour le moment. Qu'il suffise de signaler les caractères des processus inflammatoires durables, de noter leur allure cicatricielle, végétante au début, atrophique à la fin, et de savoir les reconnaître dans tous les cas.

Voici donc les points décisifs : dans toute sclérose, l'œil constate des changements topographiques des couches constitutives; il trouve au milieu de la zone inflammatoire les preuves d'un remaniement réitéré et désordonné des canalisations vasculaires, soit préexistantes, soit néoformées, et des traînées d'éléments connectifs qui les accompagnent; enfin, la destruction d'une proportion variable des éléments parenchymateux adjacents y est un phénomène constant (fig. 57).

[*M. LETULLE.*]

Tel est, en résumé, le premier groupe des inflammations interstitielles : ici, domina le tissu de granulation, désordre organopathique qui règle la genèse de la grande majorité des lésions infectieuses. Les hépatites et les broncho-pneumonies subaiguës, l'ensemble des scléroses pulmonaires et des néphrites diffuses entrent dans ce cadre, au même titre d'ailleurs que la couche pyogénique d'un abcès streptococcique, mais le mécanisme aura pu certes différer pour chaque affection. Toutes les combinaisons, les degrés les plus divers de l'inflammation, depuis le tissu de granulation hypertrophique jusqu'à la sclérose atrophique,

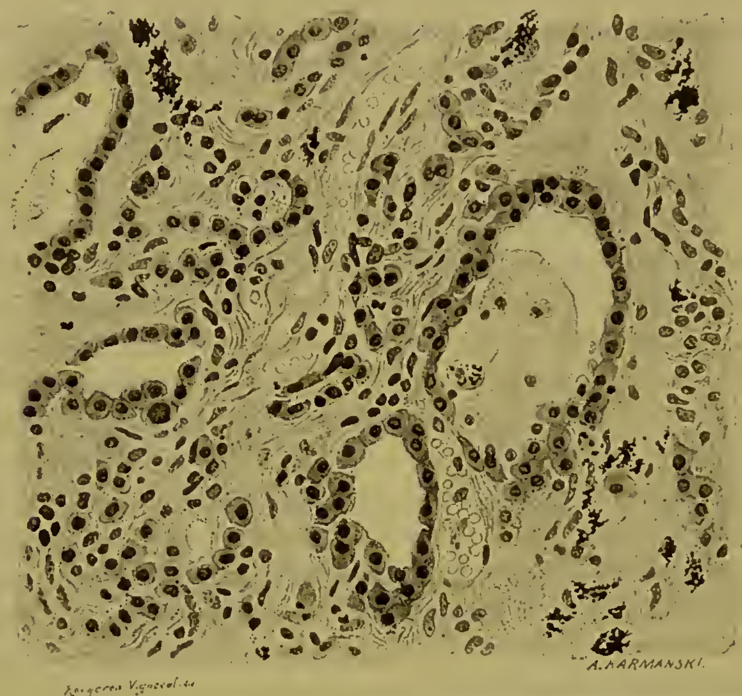


Fig. 57. — Sclérose pulmonaire. — Quelques alvéoles conservés, enclavés dans l'épaisseur des travées fibreuses. — État cuboïde des épithéliums (reviviscences épithéliales). Anthracose, incrustation de parcelles de charbon dans les travées fibreuses du poumon. — Grossissement 350/1.

se pourront combiner, même sur un point, dans les proportions les plus inattendues : le type générique ne change pas.

Or, à côté de cette sclérose végétante ou cicatricielle, existe un second type d'inflammation chronique interstitielle, basée sur la constatation microscopique de désordres différents : il constitue le groupe des *inflammations chroniques d'emblée*. La majeure partie des lésions de l'artériosclérose et de l'athérome artériel, les phlébo-scléroses variqueuses et autres, la cirrhose cyanotique du foie des cardiaques, la sclérose molle du myocarde, presque tous les anévrismes du cœur, la rétraction de l'aponévrose palmaire ou plantaire, nombre d'autres lésions encore parmi lesquelles on peut faire rentrer la plupart des scléroses névrogliques pures de la moelle et de l'encéphale, relèvent de ce second groupe non moins intéressant que le premier, pour ce qui est du moins de l'anatomie pathologique générale.

La caractéristique de ces scléroses lentes ou bâtardes est la suivante : quelle que soit leur localisation, jamais, tant que le type reste pur, on n'observe à leur niveau traces de néo-formations vasculaires. Longtemps même, les canaux sanguins et lymphatiques ne poussent pas de végétations exubérantes dans leurs espaces connectifs densifiés. L'hyperdiapédèse des leucocytes ne s'y montre pas davantage, au moins en proportions notables ou suffisantes pour influencer la vitalité et les réactions des éléments parenchymateux et interstitiels.

La lésion est spécialement constituée par un épaississement fibroïde, sec, lamelliforme, des fibrilles connectives fondamentales de la partie malade. Pas d'exsudats fibrineux, pas, ou à peine, de proliférations nucléaires ; les cellules fixes, quand elles se tuméfient, ne s'y multiplient guère ; elles s'atrophient au contraire, sitôt que s'est éteinte leur irritabilité formative, très faiblement sollicitée. Bref, il n'y a que des signes d'une irritation sourde et d'allure insidieuse, sur les coupes bien préparées.

Les diverses substances constitutives de la gangue, autres que les éléments cellulaires proprement dits, substances qu'on peut désigner sous le terme générique de « produits d'élaboration interstitielle de la série connective », se montrent fréquemment accumulées en grande quantité parmi les zones scléreuses en question : fibrilles conjonctives, fibres lamineuses, fibres et grains élastiques s'y tassent en amas parfois considérables. Leur accumulation trouble les rapports normaux préétablis entre les éléments cellulaires et leurs matériaux interstitiels.

Notons encore un point capital : dans l'évolution fibroïde chronique d'emblée, l'hypertrophie et l'hyperplasie, ces éléments capitaux de l'inflammation, ne font pas nécessairement défaut ; mais ici ce double processus, circonscrit et dévié, se localise moins dans les éléments cellulaires eux-mêmes que dans leurs produits d'élaboration. Nous en trouverons plus d'une preuve, chemin faisant.

Il n'est sans doute pas inutile de montrer en quelques mots les différents types les plus caractéristiques de cette *sclérose bâtarde* ou dystrophique de certains auteurs. Elle se développe dans trois conditions, assez dissemblables en apparence, fort comparables en réalité. Tantôt, en effet, elle envahit les départements invasculaires du tissu conjonctif : la membrane interne des vaisseaux, la paroi des capillaires sanguins ou lymphatiques, la couche endothéliale des membranes séreuses (principalement le péritoine, la plèvre, l'épicarde), la cornée, les cartilages hyalins. Tantôt, ce sont des régions viscérales qui, frappées accidentellement d'ischémie, deviennent le siège de ce molimen fibroïde : tels sont les infarctus de la rate, du rein et du cœur. Tantôt enfin, on le reconnaît sur de vastes étendues de certains tissus, dans des organes entiers, qui, condamnés à la cyanose par stagnation passive du sang, ont souffert d'une asphyxie interstitielle, prolongée ou progressive. Après avoir supporté les frais de l'asystolie chronique, ces parties se sclérosent : le

[M. LETULLE.]

foie cardiaque, le rein et la rate cyanotiques en sont les types jusqu'à présent les mieux étudiés.

Dans ces diverses circonstances, un phénomène apparaît constant : la difficulté des échanges nutritifs, d'où la mauvaise élaboration trophique du tissu conjonctif et des parenchymes. Une intoxication chronique en est le résultat. La nature, l'origine et le mode d'action des poisons sclérogènes ne sont pas ici de notre compétence; leur étude sortirait de notre sujet. Seules, les conséquences nous appartiennent. De toutes, la plus expressive est assurément la sclérose fibroïde qui envahit le département conjonctif irrité par les substances stagnantes qui l'imbibent, tandis que de leur côté souffrent ou meurent les cellules parenchymateuses.

La sclérose artérielle, l'athérome des anciens, qui mérite, à tous égards, d'être soigneusement séparée des artérites végétantes, aiguës ou subaiguës, résume en elle l'exemple le plus complet des désordres imputables à l'inflammation fibroïde bâtarde d'emblée. La membrane interne de l'artère s'épaissit par îlots. Ces placards d'artérite sont composés des cellules fixes de la couche sous-endothéliale hypertrophiées et qui donnent naissance, autour d'elles, à des travées fibrillaires denses, réfringentes, fibroïdes. Il s'agit là d'une hypertrophie partielle de la membrane interne et à laquelle ne prend aucunement part la couche endothéliale baignée par le sang. Or, sitôt produit, ce processus hypertrophique est pour ainsi dire voué aux lésions dégénératives. Le centre de l'îlot endartéritique presqu'en même temps se voit atteint de régression granulo-graisseuse. A peine irrités, les éléments connectifs sont donc compromis dans leur vitalité. Immédiatement au-dessous du foyer, la membrane élastique interne se déforme, se désoriente : parfois elle s'hyperplasie et envoie, dans la couche sous-endothéliale épaissie, des néo-fibrilles élastiques aberrantes; d'autres fois, elle se laisse entamer par l'hypertrophie connective susjacente et permet, par ailleurs, aux couches de la mésartère qui lui sont tangentes de se fibroser, à la façon des couches sous-endothéliales de la membrane interne.

La dégénérescence graisseuse des éléments et de leurs produits interstitiels, puis, tôt ou tard, la calcification centrale des îlots endo-mésartéritiques, amèneront, à leur tour, la transformation athéromateuse totale des îlots enflammés.

A ce point, le cycle de l'évolution inflammation chronique d'emblée est complet dans les couches invasculaires du vaisseau. Il se complique très ordinairement de lésions subaiguës, avec végétations néo-vasculaires et hyperdiapédétiques. Ces manifestations phlegmasiques viennent modifier l'aspect du premier processus, dont l'identité morbide demeure cependant formelle, en maints endroits. Nous la retrouverons dans les exemples qui vont suivre.

Tout d'abord, une notion se dégage de ce qui précède : c'est l'association et la combinaison commune des lésions inflammatoires bâtardes

chroniques d'emblée avec les altérations réactionnelles, néo-formatives et hyperdiapédétiques (qui caractérisent l'inflammation végétante) et, ultérieurement, avec la sclérose terminale. Par le fait, ces placards d'inflammation atonique primitive jouent le rôle d'autant de corps étrangers, enclavés au milieu de parties jusque-là normales : ils éveillent autour d'eux les réactions défensives de l'organisme; d'où, l'entrée en lutte des départements connectifs jusqu'alors épargnés et la mise en valeur de leurs forces respectives. Cette remarque servira de guide dans l'étude des scléroses et permettra d'éviter des erreurs.

Les différences qui séparent ces deux processus sclérogènes si distincts, quoique fréquemment associés, sont donc absolues, dans leurs grandes lignes. J'estime, de même, que leurs causes génératrices sont, d'une manière générale, également dissemblables; mais la démonstration absolue d'une pareille distinction étiologique est encore malaisée, pour le moment peu praticable.

Les lésions scléreuses primitives semées le long du système vasculaire (scléroses artérielles et phlébo-scléroses) se retrouvent, moins accusées, sur le trajet des gros canaux lymphatiques. C'est ainsi que le canal thoracique m'a paru plusieurs fois épaissi, dur et sclérosé (d'une manière comparable à la phlébite fibroïde) dans certains cas de cirrhose hépatique, de tuberculose pulmonaire chronique et d'asystolie.

Les séreuses viscérales sont d'un examen plus commode et peut-être mieux démonstratif. L'endocarde, en particulier l'endocarde pariétal ventriculaire gauche, chez les vieux athéromateux, apparaît souvent, nacré, blanchâtre, fort épaissi; induré, il paraît lavé, très élastique et sa surface peut être restée aussi lisse qu'à l'état normal. Cette sclérose endocardique coïncide souvent avec la transformation athéromato-calcaire des valvules du cœur gauche; elle est remarquable par son invascularité et par l'hypergenèse de ses bandes de fibrilles élastiques fondamentales, parallèles à la surface (sclérose élasticogène).

Par comparaison, et pour esquisser quelques-unes des diverses allures de la sclérose fibroïde d'emblée, citons encore une variété de cirrhose chronique du péritoine péri-hépatique et péri-splénique, très fréquente à l'autopsie des lésions cardiaques et cardio-alcooliques de la glande hépatique. Bien que la surface du foie et celle de la rate puissent être libres d'adhérences dans ces cas, le péritoine qui les tapisse se montre déformé : de place en place, il est recouvert d'une épaisse couche d'un tissu dense, brillant, lisse, comme nacré, peu uniformément répandu. L'enduit ainsi étalé à la surface du viscère lui adhère intimement. On pourrait même le comparer à ces couches de matière porcelainée d'un blanc bleuâtre, recouvrant certains ustensiles de ménage connus sous le nom de tôle émaillée. D'habitude, la substance est mal répartie, car, çà et là, on reconnaît, par intervalles, la surface, indemne, du péritoine hépatique et splénique. Ailleurs l'enduit fixé sur la séreuse est piqué de dépressions cupuliformes, de lacunes ayant les dimensions les plus

variables. Ces enfoncements sont irrégulièrement arrondis ou ovalaires et laissent à nu, on dirait par suite d'usure, la surface réelle de la séreuse. Les couches nacrées en question sont composées uniquement d'un tissu fibroïde d'épaisseur variable, oscillant entre 1 et 3 ou 4 millimètres. Sa consistance est ferme, fibromateuse, son adhérence à la séreuse viscérale parfaite, quoiqu'on puisse l'arracher sans trop d'effort; enfin, détail qui a son intérêt, il n'a presque jamais contracté d'adhérences inflammatoires avec le péritoine pariétal ou avec les organes voisins. Sa surface, opalescente ou porcelainée, n'est ni calcaire, ni totalement opaque.

Les coupes microscopiques pratiquées sur ces couches montrent une structure fibromateuse, d'habitude invasculaire. Ce ne sont que travées fibreuses, pour ainsi dire tendineuses, parallèles à la surface de l'organe; elles sont séparées par de minces intervalles interstitiels, dans lesquels se logent de rares cellules fixes, plates, avec un mince noyau allongé, en voie d'atrophie. Quelques leucocytes, émigrés de la cavité péritonéale, errent parfois dans les fentes interstitielles; aucune autre substance, aucun autre élément ne vient troubler, d'ordinaire, l'ordre méthodique de ces lamelles fibreuses régulièrement imbriquées.

Il est à remarquer que cette fibrose hypertrophique partielle du péritoine ne se rencontre pas souvent ailleurs : cependant les faces de l'estomac, celles de l'intestin grêle et enfin le feuillet pariétal, surtout au niveau de la paroi abdominale antérieure et du diaphragme, présentent mais d'une façon exceptionnelle les mêmes dépôts.

Au cours de diverses maladies chroniques, la plèvre, le péricarde et l'arachnoïde sont susceptibles d'une transformation fibreuse comparable; l'épaississement est plus modéré, quoique nacré, avec une hyperplasie rarement aussi marquée que celle que nous venons de décrire.

Les infarctus du rein, de la rate et du cœur se terminent par une atrophie fibroïde, par un affaissement d'apparence cicatricielle des départements ischémiés. A ne considérer que la zone infarcie, et sans tenir compte de la bordure réellement inflammatoire qui l'entoure et l'isole du reste de l'organe, cette variété de sclérose n'offre aucun des caractères attribuables à une inflammation ayant pu être végétante à un moment quelconque. Les travées connectives composant le squelette interstitiel du rein et les parois des canaux urinifères enclavés dans la zone nécrobiotique s'indurent, se débarrassent peu à peu des détritus granulo-graisseux qui les infiltrent, résidus des éléments mortifiés. Accourus de la périphérie, les leucocytes parcourent les champs ischémiés, sans que la gangue interstitielle montre soit une réaction proliférative de ses cellules connectives, soit des multiplications néo-vasculaires du tissu de granulation, seul vrai tissu de cicatrice. Dans la substance rénale, pour ne citer qu'un exemple, l'unique vaisseau qui, englobé dans l'infarctus, y végète est l'artériole terminale, et cela au point précis oblitéré par le caillot. Encore est-ce à l'intérieur de la membrane interne et à une petite distance seu-

lement de l'obstacle que ce bourgeonnement d'endo-vascularite subaiguë parvient à s'établir; d'ailleurs, il s'y circonscrit sans retard. Mais les glomérules et les artérioles inclus dans le même cône infarci se dessèchent, perdent leurs éléments et se transforment en blocs fibroïdes, imperméables. La masse glomérulaire se confond avec la capsule de Bowmann fibrosée et leur bloc ne conservera dans ses interstices rétrécis que quelques rares cellules vivantes, incapables de la moindre réaction proliférative.

La gangue interstitielle d'un infarctus acquiert ainsi, à la longue, une apparence fibroïde, un aspect brillant; sa couleur devient rouge vif par le picro-carmin, rose pâle par l'éosine. Dénudé d'éléments histologiques, ce squelette demeure à peu près exsangue, presque anhiste, puis s'affaisse progressivement. Si l'involution terminale des parties désagrégées montre, en dernière analyse, à la place du bloc mortifié, une cicatrice rétractée, c'est que la bande inflammatoire périphérique, seule preuve de la réaction vitale de l'organe, a seule persisté. Longtemps après l'effondrement des parties, on pourra la spécifier grâce aux granulations pigmentaires qui tatouent ses travées et ses espaces péri-vasculaires désorientés et la circonscrire encore sur les coupes : en réalité, il n'existe plus trace d'infarctus; ce n'est que la coque cicatricielle d'un foyer ischémique totalement résorbé.

A la surface de la rate infarcie, l'involution régressive du bloc nécrobiotique et sa déformation cicatricielle offrent les mêmes caractères, plutôt simplifiés. Cependant, le péritoine périsplénique et la capsule fibreuse d'enveloppe de l'organe réagissent plus énergiquement, d'ordinaire, que les enveloppes du rein. Autour de l'infarctus de la rate, la périsplénite subaiguë est à peu près de règle. La conception générale des lésions de l'infarctus esquissée plus haut, ne s'en trouve point troublée pour si peu.

Quant au myocarde, les gros infarctus vont parfois jusqu'à produire, du coup, la rupture du cœur. Sinon, c'est à longue échéance qu'ils occasionnent la majorité, sinon la totalité des grandes scléroses atrophiques du cœur. Les petites scléroses insulaires, les minces placards de sclérose élastique, enfin et surtout les îlots de sclérose molle, dans laquelle les vaisseaux sanguins, veineux et capillaires demeurent un certain temps béants et gorgés de sang, ne me paraissent pas se rattacher aussi directement aux désordres de l'infarctus. Cette remarque serait valable même si l'on démontrait, en fin de compte, que l'ischémie artérielle joue à distance dans la production de ces minimes altérations interstitielles un rôle prépondérant (coronarite chronique scléreuse, athérome artériel, aortite syphilitique avec sténose de l'origine des coronaires, etc.). Pour l'ensemble de ces scléroses bâtardes du myocarde, le mécanisme qui préside à la formation des minces travées fibreuses inter ou intra-fasciculaires, n'a pas été un seul instant cicatriciel, au sens exact du mot, mais fibroïde d'emblée, anoxhémique si l'on peut ainsi s'exprimer, et

nullement granuleux. La gangue interstitielle a souffert, elle s'est irritée lentement, pendant que, de son côté, la fibre musculaire se désagrégeait et s'atrophiait : les traînées pigmentaires accumulées dans les espaces indurés échelonnent les traces des désastres et en révéleraient, au besoin, l'ordination.

Les cirrhoses viscérales dites cardiaques, ou mieux asystoliques, rendent mieux compte encore de la marche et de la nature des différents désordres groupés sous les termes divers de sclérose bâtarde, invasculaire, ou dystrophique. Le foie cardiaque peut être considéré, à cet égard, comme le modèle le plus complet. Que voit-on, sitôt la stase sanguine établie d'une manière permanente dans l'intimité du lobule? Surchargés de sang, les capillaires péri-centro-lobulaires se distendent; leurs parois s'épaississent à mesure que les trabécules hépatiques s'affaissent, asphyxiées et écrasées par suite de la cyanose des colonnes vasculaires inter-trabéculaires, qui leur servaient normalement de support. Pendant ce temps, la veine centrale du lobule et, plus haut, les ramifications successives des veines sus-hépatiques et porto-sus-hépatiques ectasiées s'indurent. Toutefois, leur membrane interne ne végète ni ne prolifère. comme on l'observe couramment, au contraire, dans les différentes variétés d'hépatites chroniques ou subaiguës décrites comme cirrhoses bi-veineuses (cirrhoses toxiques, hépatites toxi-infectieuses).

L'effondrement des cellules hépatiques par suite de la cyanose du lobule peut se poursuivre jusqu'aux plus extrêmes limites et réaliser toutes les variétés microscopiques du « lobule interverti » de Sabourin, sans modifier l'ensemble du processus. Les capillaires sclérosés pourront revenir sur eux-mêmes et s'indurer; le tissu conjonctif, qui dessine, à l'état normal, autour d'eux de si fins linéaments, parviendra de la même façon à se fibroser, l'organisme hépatique ne saurait réaliser dans ces espaces péri-capillaires bouleversés et infiltrés de poussières pigmentaires l'une quelconque des réactions végétantes, matrice des scléroses cicatricielles. La cirrhose du tissu conjonctivo-vasculaire demeurera donc ici bâtarde. invasculaire, fibroïde et non fibreuse. Parfois cependant, par accident. une intoxication phlogénique ou une toxi-infection aiguë se surajoute à la fibrose asystolique du foie, et y surajoute ses lésions d'hépatite insulaire subaiguë secondaire.

Ce n'est pas cependant que l'organe hépatique n'ait tenté, en certaines parties, le moindre effort contre de telles lésions asphyxiques. On en compte, en particulier, deux manifestations fort remarquables et des plus nettes. On rencontre, par exemple, couramment, dans toute l'étendue de l'organe cyanosé un bouleversement curieux des cellules épithéliales encore conservées, décrit sous le nom d'hyperplasie nodulaire des cellules glandulaires. Ce processus libère, disloque, ou déforme maints tronçons des trabécules hépatiques voisines de l'espace porte. et ayant encore échappé à la compression.

On constate, d'autre part, les signes d'une irritation néo-conjonctive.

circonscrite, loin de la sphère des veines sus-hépatiques, aux espaces porto-biliaires, dans la zone des vaisseaux d'apport et des canaux excréteurs. En ces points, se dessinent les ébauches d'une cirrhose inflammatoire subaiguë; la diffusion centrifuge mais discrète autour de l'espace porte de bandes fibreuses néo-vasculaires, la segmentation, par elles, des trabécules hépatiques adjacentes en pseudo et en néo-canalicules biliaires, sont les manifestations caractéristiques de cette ébauche d'une cirrhose réactionnelle.

Quelle que soit la cause irritative qui actionne les régions porto-biliaires dans ces circonstances, le phénomène est capital, d'autant plus que la cyanose hépatique, en progressant, détermine, avec le temps, une atrophie cirrhotique presque complète, au milieu de laquelle ces faibles lésions réactionnelles du tissu connectif porto-biliaire se trouveront définitivement englobées.

Opposer, comme nous venons de le faire, l'un à l'autre les deux types de sclérose, si distincts quand on étudie leurs formes les plus franches, c'est simplifier les descriptions théoriques et les mettre d'accord avec les lésions constatables. Les dissemblances qui séparent les scléroses cicatricielles proprement dites, ou végétantes, des scléroses fibroïdes d'emblée, ou par induration bâtarde, sont plus nettes groupées en tableaux schématiques. Ainsi, par exemple, pour pouvoir considérer une sclérose comme cicatricielle, il faut trouver en elle, histologiquement parlant, les preuves qu'elle est ou qu'elle a été végétante, c'est-à-dire hyperdiapédétique, néo-cellulaire, néo-vasculaire, voire même exsudative; de plus, on reconnaîtra qu'elle fut hypertrophique, encore gorgée de sucs lymphatiques, ou déjà arrivée à une époque plus avancée de son évolution. Bref, ce sont les qualités anatomo-pathologiques d'une élaboration restauratrice de la gangue conjonctivo-vasculaire. Tel est le cas pour la majorité des grandes cirrhoses viscérales évoluant au milieu des éléments parenchymateux désagrégés, et dont l'étude a été précédemment esquissée.

Les scléroses bâtardes ou par induration fibroïde d'emblée, comparées aux cirrhoses inflammatoires, n'offrent que des caractères négatifs. Ni diapédétiques, encore moins exsudatives ou néo-vasculaires, elles se différencient par leur sécheresse, leur pauvreté en éléments cellulaires, souvent aussi par la circonscription discrète de leurs foyers. Enfin, leur prédilection manifeste pour le système séreux et pour les différentes canalisations de l'organisme constitue un dernier caractère. A toute époque de leur évolution, ces scléroses donnent l'impression d'une texture incomplète, d'une élaboration disproportionnée, et d'une déchéance imminente du tissu conjonctif faiblement irrité : ce dernier n'y atteindra jamais ni les riches hypertrophies hyperplasiques, ni les rétractions cicatricielles, si communes dans l'autre sclérose.

Pour ce qui est des dissemblances, on peut encore en trouver jusque dans les altérations secondaires qui atteignent l'un et l'autre des deux

processus. Ainsi, quand la graisse les envahit, c'est d'ordinaire par un procédé différent : la sclérose cicatricielle sera plutôt sujette à la surcharge graisseuse, à la transformation de ses cellules fixes en cellules adipeuses. La sclérose fibroïde sera condamnée plutôt, sinon exclusivement, à la dégénérescence granulo-graisseuse de ses éléments connectifs; ses fibrilles interstitielles elles-mêmes pourront présenter la même désorganisation involutive, à peu près inconnue dans les scléroses franchement inflammatoires.

A côté de ces différences, vraies dans leur expression la plus générale, il faut reconnaître que les deux procédés de sclérogenèse offrent cependant nombre de points de contact, de caractères qui les rapprochent. Ces similitudes, qu'il est bon de rappeler, ne sont point pour surprendre, tous ces désordres étant, en somme, identiques de par leur origine et leur terrain communs. En réalité, leurs modes de développement différents ne s'expliquent guère que par l'intensité des processus réactionnels Effectivement, l'une et l'autre sclérose sont des hyperplasies élémentaires du tissu connectif. Les hypertrophies et les productions hyperplasiques y diffèrent en ce que la sclérose bâtarde n'a peut-être pas été imprégnée d'une activité suffisante pour créer des éléments autour d'elle, aussi bien que le tissu de granulation. Elle s'épuise à élaborer non des cellules fixes, mais des fibrilles connectives et de la matière élastique, alors que les régions végétantes remanient en excès, grâce à leurs éléments et à leurs vaisseaux de nouvelle formation, de grandes réserves de matière vivante.

En évoluant par îlots, par colonies, les deux processus luttent ainsi pour un même but, contre les causes d'irritation; ils s'efforcent, en définitive, de défendre, chacun selon ses moyens et à sa manière, l'organisme menacé.

Au bout d'un temps variable, qui, pour les deux, est tantôt prolongé, tantôt assez court, la phase des hyperplasies s'arrête. Pour chaque sclérose, une fois sonnée l'heure des régressions, celle des involutions atrophiques commence. Nous les avons vues à l'œuvre à propos des cicatrices proprement dites. Les effets sont identiques : l'affaissement, la dessiccation, les atrophies élémentaires s'accompliront suivant une loi inéluctable, préétablie. Le tissu inodulaire ayant plus de substance à dépenser, la sclérose invasculaire entre beaucoup plus tôt dans la voie de désagrégation. Toutefois, qu'il s'agisse des callosités inflammatoires les plus riches ou d'une zone scléro-élastique, le résultat est semblable : les couches hyperplasiées se déforment, s'effondrent et se laissent envahir par l'une ou par l'autre des dégénérescences chroniques auxquelles est vouée, pour finir, toute variété de tissu connectif enflammé.

Dégénérescences involutives. — Parmi les modes de désintégration chronique, les plus importants sont la dégénérescence hyaline (bien distincte de la dégénérescence amyloïde), la transformation muqueuse, et la calcification.

La *dégénérescence hyaline* du tissu scléreux s'annonce par un aspect brillant et une opacité remarquable. Outre son homogénéité, elle possède une excessive facilité à prendre les matières colorantes ordinaires. Elle apparaît plus hâtivement peut-être dans les foyers de sclérose vasculaire qu'au niveau des travées fibreuses cicatricielles des viscères; mais elle demeure partout identique à elle-même. Les colorants de la matière amyloïde, tels que le violet de Paris, l'éosine, la gomme iodée, n'ont pas la même prise sur elle. Ce caractère suffirait, au besoin, pour différencier ces deux dégénérescences, l'hyaline et l'amyloïde, assez souvent associées dans l'intimité du foie, de la rate et du rein. D'ailleurs, la matière amyloïde est un infiltrat, une substance surajoutée qui tuméfie les tissus et grossit les fibres ou lames conjonctives engluées par elle. La dégénérescence hyaline est, par-dessus tout, une involution atrophique qui procède le plus souvent au milieu de travées desséchées, en voie d'affaissement ou de rétraction cicatricielle.

La *dégénérescence muqueuse*, ou mucoïde, des îlots scléreux ne doit pas être confondue avec les myxomatoses inflammatoires, dont nous avons parlé plus haut. Ces dernières sont une altération formative, une hyperplasie particulière du tissu conjonctivo-vasculaire irrité : des cellules muqueuses, largement douées de leurs fonctions sécrétoires, se sont formées en plein foyer inflammatoire. La dégénérescence muqueuse des placards fibroïdes est, au contraire, une involution, une régression cellulaire, comparable à la dégénérescence granulo-graisseuse. Les régions malades, insuffisamment nourries, mal adaptées pour la lutte, se relâchent; leurs éléments connectifs s'effilent, et leur protoplasma rempli de vacuoles se liquéfie, laissant place, en définitive, à des vides espacés, à des pertes de substance protoplasmique. Au milieu de ces fentes, la matière se fond en un deliquium mucoïde, destiné à disparaître à son tour. Cette lésion n'est pas très rare dans les couches profondes des îlots d'endartérite chronique scléro-athéromateuse.

Quant à la *calcification*, nous la retrouvons ici, comme au bout de tout processus inflammatoire, en tant que dernière et décisive expression de la déchéance des produits élaborés par l'organisme pour sa défense. La calcification est la fin de l'athérome artériel, au même titre qu'elle est celle des tubercules nodulaires ou de la prostatite chronique hypertrophique. Les tissus, les éléments, soumis aux perturbations nutritives de l'inflammation chronique, ruinés, ayant perdu tous leurs moyens de défense vasculaires, sanguins ou lymphatiques, et nerveux, anémiés par suite de l'involution atrophique de leurs vaisseaux propres et des canaux vasculaires voisins, se laissent infiltrer par les sels calcaires. Ceux-ci se précipitent parmi les cadavres des éléments et des fibres interstitielles, et jusque dans leurs interstices. Les plaques calcaires de l'aorte athéromateuse ont, à ce sujet, la même signification que les coques ossiformes de la plèvre et du péricarde symphysés par l'inflammation tuberculeuse.

Pour résumer, notons que les diverses scléroses sont exposées aux

mêmes déchéances ultimes, communes et banales. Ne cherchons pas dans ces désordres terminaux des caractères spécifiques particuliers, encore moins des arguments en faveur de l'identité ou de la dissemblance des procédés de sclérogenèse.

Les mêmes remarques seraient de mise à propos des lésions deutéropathiques développées dans les zones adjacentes aux départements sclérosés. Là aussi, les interprétations les plus dissemblables ont été proposées en vue d'expliquer tout, et en particulier les réactions hypertrophiques et hyperplasiques péri-scléreuses. Les généralités développées plus haut expliquent, il me semble, d'une façon suffisante, et les hypertrophies des faisceaux musculaires voisins des placards scléreux dans les cirrhoses du cœur, et les hyperplasies quelquefois excessives de la mésartère dans l'endartérite chronique. Les hyperplasies épithéliales hépatiques associées aux cirrhoses hypertrophiques du foie, les proliférations de l'épithélium alvéolaire autour des tubercules scléro-caséeux et des syphilomes du poumon (fig. 58) rentrent dans le même ordre de faits. On pourrait citer encore bon nombre d'autres scléroses viscérales s'accompagnant d'une hypertrophie vraie des éléments parenchymateux.

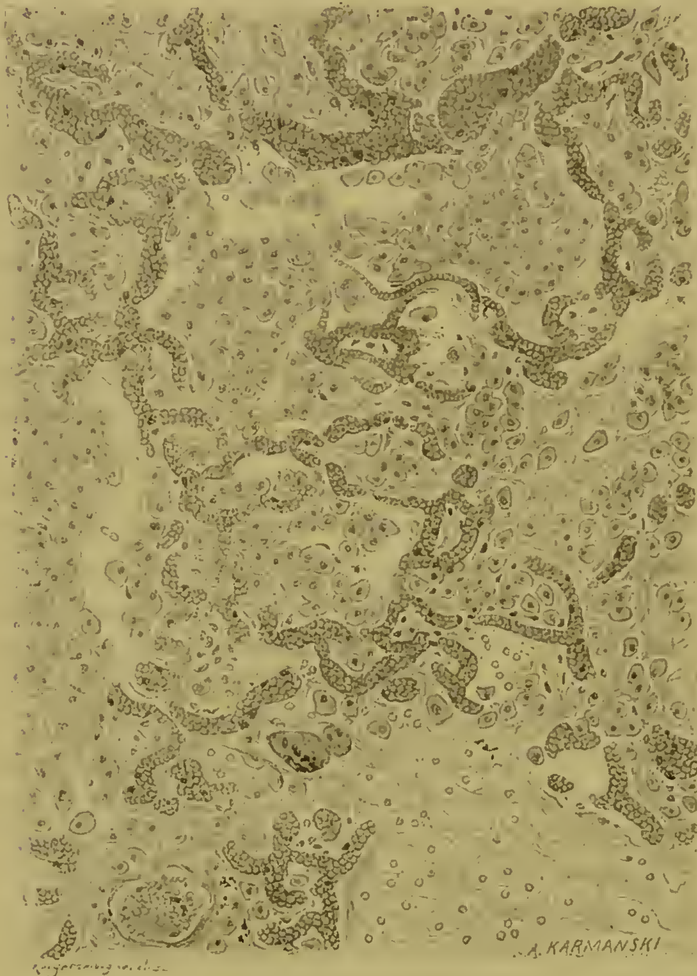


Fig. 58. — Hyperplasies épithéliales et congestion alvéolaire (autour d'un foyer syphilitique scléro-gommeux du poumon). — Les épithéliums ont proliféré en abondance et remplissent quelques alvéoles. — Dilatation considérable des capillaires et des vésicules pulmonaires. En bas, la dernière cavité contient une cellule géante, et un exsudat fibrineux récent. — Grossissement 220/1.

Que les hypertrophies ou les hyperplasies des organismes cellulaires respectés viennent à se combiner avec l'un quelconque des processus scléreux, ce sera un phénomène d'une explication facile: aussi n'on-

bliera-t-on pas que de telles associations peuvent produire toutes les variétés actuellement connues des cirrhoses, hypertrophiques, pseudo-hypertrophiques, et même atrophiques. Ces notions offrent un réel intérêt, autant pour la clinique que pour l'anatomie pathologique.

CHAPITRE III

TOPOGRAPHIE GÉNÉRALE DES LÉSIONS INFLAMMATOIRES

Les détails dans lesquels nous sommes entrés à propos des différentes modalités des lésions inflammatoires nous permettent de consacrer ces dernières pages à quelques indications générales concernant l'anatomie pathologique des processus inflammatoires. Comment se groupent, dans la pathologie humaine, les multiples altérations précitées? De quelles façons diverses évoluent-elles au sein des tissus, des organes? Par quels signes, au milieu des désordres afférents à telle ou telle affection, se différencient les lésions primitives ou protopathiques, et comment les distinguer de celles qui leur ont succédé?

Rechercher si les degrés et la complexité des altérations matérielles correspondent à la gravité du pronostic et s'ils expliquent les modes de terminaison de la maladie, déterminer, le mieux possible, l'âge et l'évolution des lésions soumises à l'examen, dépister, au milieu d'elles, les processus réparateurs, tels sont quelques-uns des nombreux problèmes offerts sans cesse à l'étude anatomique de l'inflammation.

Pour circonscrire les points importants de cette étude, commençons par la topographie des lésions causales. Nous verrons ensuite la répartition microscopique des lésions. L'étude de l'envahissement régional de l'organisme par les procédés inflammatoires complétera ces courtes investigations.

Circonscription des lésions causales. — Ici, une première donnée : la cause qui a produit les désordres est ou n'est pas *spécifique*. Si l'on s'en tient au sens absolu des termes, il n'est pas de lésions spécifiques, il n'y a que des causes et des maladies spécifiques. Un foyer de suppuration, logé en un point quelconque, peut résulter de la culture intensive d'une colonie de microbes pyogènes très différents, le streptocoque, les staphylocoques, le pneumocoque, le colibacille, le bacille pyocyanique, isolés ou associés. Plusieurs variétés de suppurations, à la vérité, présentent des caractères permettant, à première vue, de soupçonner déjà, sinon de reconnaître le microbe spécifique en cause; les colora-

tions sur lamelles et les cultures le différencieront à loisir. En lui-même, le pus n'aura cependant de spécifique que les germes pathogènes qu'il renfermait; bien plus, si le temps et les conditions biologiques inhérentes à la variété microbienne l'ont permis, toute trace de micro-organismes aura pu disparaître dans la nappe purulente; en ce cas, le liquide, devenu stérile, aura perdu la seule spécificité réelle dont il était capable : notion exacte, alors même que les humeurs de l'organisme, imprégnées des substances toxiques sécrétées par le foyer morbide, demeureraient douées, dorénavant, d'un pouvoir vaccinant spécifique.

Quoique typique, cet exemple n'est pas plus démonstratif qu'une foule d'autres, à choisir parmi les autres formes de l'inflammation.

Si donc toute altération phlegmasique, considérée individuellement, n'a rien de spécifique, cependant certaines d'entre elles présentent des caractères spéciaux, macroscopiques ou microscopiques; elles coordonnent telles associations de désordres anatomiques, fixent tels groupements de processus évolutifs, si bien qu'elles en peuvent garder une physionomie, une sorte d'empreinte particulière, sinon pathognomonique. D'où il résulte qu'en présence d'une lésion inflammatoire quelconque, un diagnostic anatomo-pathologique est toujours nécessaire. Or, tout diagnostic comporte ses chances d'erreur; d'autant mieux que l'organisme n'est pas apte à une variété indéfinie de désordres matériels. Par suite, les causes morbigènes les plus dissemblables arrivent, maintes fois, à déterminer aux mêmes endroits des altérations anatomiques identiques. D'autre part enfin, une seule et unique cause pathogène est susceptible d'occasionner à différentes époques de son évolution et dans le même organe les lésions anatomiques les moins comparables. Qu'il suffise de citer, parmi les maladies aiguës, l'infection streptococcique ou colibacillaire, et, pour les chroniques, les intoxications alcoolique et saturnine.

Ces réserves posées et acceptées, certaines altérations organiques demeurent néanmoins, qui méritent, à juste titre, de conserver ce terme amendé, mais générique, de *lésions spécifiques*. Jusqu'à ce jour, par exemple, la masse de pneumonie lobaire aiguë pneumococcique, celle dans laquelle l'hépatisation rouge infiltre, en bloc, un vaste département de l'appareil respiratoire, sans avoir eu préalablement recours aux appareils canaliculaires et lymphatiques des arborisations bronchiques, reste encore une maladie spécifique : identique à elle-même, elle diffère radicalement de toutes les autres infections aiguës du parenchyme respiratoire, y compris les inflammations dues au pneumo-bacille de Friedländer. Dans les cas purs, aucune splénisation aiguë, aucune broncho-pneumonie pseudo-lobaire ne saurait être confondue avec ce prototype de l'inflammation pulmonaire.

Suivant un même ordre d'idées, la nécrose aiguë, tantôt fibrinoïde, tantôt pultacée, des plaques de Peyer terminales de l'iléon caractérise

d'une façon aussi précise l'évolution d'une maladie non moins spécifique, la fièvre typhoïde. On aura beau établir que le bacille d'Éberth n'est pas le seul germe pathogène capable de détruire les îlots de tissu réticulé disséminés le long de la muqueuse gastro-intestinale, puisque le bacille tuberculeux est coutumier des mêmes désordres; on pourra remarquer que d'autres affections désorganisent la plaque de Peyer, quand ce ne serait que la lymphadénie. La conclusion logique, c'est qu'on ne saurait présenter la nécrose éberthienne des follicules lymphatiques de l'intestin comme leur unique lésion spécifique. On y reconnaîtra toutefois les traits suffisants de la culture du bacille en question : la mortification en masse d'une partie assez étendue de la plaque et de la muqueuse qui la recouvre; le bourbillon, jaunâtre ou noirâtre, qui, très souvent, en résulte; le sillon d'élimination isolant ce corps étranger, tour à tour du bord de la muqueuse adjacente, taillée à pic, puis des couches musculeuses sous-jacentes; l'évolution hâtive, réparatrice d'ordinaire, plus rarement perforante, qui, vers le début du troisième septenaire, succède à l'élimination des parties nécrosées; enfin, la cicatrisation régulière de ces désordres sans sténoses intestinales. Ces caractères anatomiques, complétés de nos jours par la constatation de la culture du bacille d'Éberth dans les ganglions mésentériques et dans la pulpe de la rate, avaient permis de fixer la spécificité de la maladie, bien avant l'isolement de son microbe pathogène; et cependant, pour chacun d'eux pris à part, aucun des désordres précités n'a quoi que ce soit de pathognomonique.

Les mêmes réflexions seraient de mise à propos de la pustule maligne bactéridienne, ou de la pustule variolique. Pour le premier cas, l'œdème cutané, sa diffusion suraiguë autour d'une petite plaque gangreneuse de la peau, la collerette de vésicules entourant cet îlot de sphacèle sont des lésions n'ayant, en elles-mêmes non plus, aucun caractère bien spécial : mais leur groupement et leur succession sont assez caractéristiques. Ils autorisent, le plus souvent, un diagnostic hâtif, confirmé microscopiquement par la découverte de la bactéridie charbonneuse dans la sérosité œdémateuse. Pour la variole, la saillie d'abord papuleuse, puis vésiculeuse, et enfin pustuleuse de l'éruption propre à la maladie, et la nécrose fibrinoïde d'une portion du derme, au centre de la pustule, rendent le diagnostic certain, même en l'absence du germe spécifique, encore inconnu.

A côté de ces signes, d'autres indications s'offrent qui servent à déterminer, plus d'une fois, la nature exacte des lésions.

L'examen des faits a permis, par exemple, d'établir que telle maladie, spécifique par sa cause, tend à localiser certaines de ses lésions en des points privilégiés de l'organisme. Ainsi, une broncho-pneumonie subaiguë du sommet, à plus forte raison une pneumonie chronique du lobe supérieur doit être, de prime abord, soupçonnée de nature tuberculeuse. Si, à cette installation dans les zones élevées du poumon, vient s'adjoindre

soit une caséification nodulaire, soit une fonte caverruleuse par effondrement des lobules infiltrés, le diagnostic s'impose, pour ainsi dire, et la recherche des bacilles de Koch devient presque superflue; les pseudo-tuberculoses du poumon n'ont guère cette allure.

Dans d'autres circonstances, en affectant une sorte de conglomération, un groupement, une prédominance sur des points déterminés, les lésions révèlent presque à coup sûr la spécificité de la maladie causale. Les gommes syphilitiques du foie affectionnent, par exemple, d'une façon remarquable le voisinage des ligaments suspenseurs et la surface de la glande. Les tubercules massifs du foie, beaucoup plus rares, se logent de préférence dans l'intimité de l'organe, au niveau des espaces portes, autour des canalicules biliaires qu'ils envahissent et défoncent, en donnant naissance à des cavernules tuberculeuses biliaires pathognomoniques. Ce contraste, saisissant, entre les gommes syphilitiques, toujours pleines, et les gommes tuberculeuses très souvent excavées, n'a rien de bien spécial, mais contribue à fixer les caractères différentiels des deux maladies spécifiques; il suffirait, au besoin, dans la grande majorité des cas.

Certains appareils sont, de même, véritablement privilégiés, au point de vue de la fréquence, de l'intensité des désordres anatomiques déterminés en eux par les maladies. La syphilis, pour en citer une, touche-t-elle l'une des grosses ramifications bronchiques? le plus ordinairement, elle dissémine, par surcroît, ses cicatrices sténosantes, ses fusées fibroïdes, voire même ses gommes miliaires, tout le long de l'arbre trachéal et jusque dans les replis de la muqueuse laryngée, créant ainsi une affection chronique, laryngo-trachéo-bronchique, à peu près pathognomonique, qui diffère dans tous les cas, de la tuberculose et du cancer.

Plus d'une fois aussi, il arrive que la circonscription des lésions parasitaires se fait, de préférence, sur certaines parties, à cause du mode de pénétration le plus usuel de la cause pathogène: la localisation, si fréquente, des masses actinomycosiques aux régions bucco-faciales et cervicales sous-maxillaires trouve, dans ce détail, son explication la plus naturelle. Pareillement, l'extrême fréquence des kystes hydatiques de l'abdomen s'explique par l'ingestion des œufs du tenia echinococcus en même temps que les aliments.

Ailleurs, les circonscriptions et les localisations des désordres inflammatoires découvrent leurs conditions déterminantes dans la structure anatomique, encore normale ou déjà pathologique, des parties. La grande majorité, sinon la totalité des endocardites ulcéreuses fixent leurs cultures virulentes sur une lésion chronique antérieure de la séreuse. Le déterminisme d'une lésion inflammatoire peut être exactement causal : une plaie de la peau, une érosion de la gencive ouvre la voie à la lymphite aiguë qui, sans tarder, pourra créer à son tour l'adénite aiguë ou l'adéno-phlegmon similaire. De la même façon, l'érysipèle de la face se rattache à une infection streptococcique préalable des fosses nasales

ou du pharynx. Il n'est pas jusqu'aux dispositions anatomiques des régions envahies qui ne puissent servir à la localisation de l'infection. Le contact des deux amygdales pendant la déglutition fournit, peut-être, la raison de la bilatéralité commune et successive des amygdalites phlegmoneuses : de même, l'aortite aiguë infectieuse accompagne parfois, au niveau de l'origine même du vaisseau, les ulcérations streptococciques des valvules sigmoïdes détruites ou boursouflées par une endocardite suraiguë (fig. 59).

Le déterminisme phlogogénique d'un organe peut être préétabli, par ce fait que ledit organe est le réceptacle habituel des germes pathogènes qui parviennent accidentellement à le détruire : la plupart des muqueuses servent ainsi de foyers latents aux microbes ennemis de l'homme : la majorité des angines, des rhino-trachéo-bronchites, des entérites et peut-être des urétrites reconnaissent dans les commensaux de la muqueuse leurs futurs ennemis, qu'une occasion propice rendra phlogogènes. Le staphylocoque, hôte et parasite du revêtement cutané, attend également l'heure favorable et le lieu traumatisé, pour y effectuer ses cultures qui se manifestent par la pustule d'acné, le furoncle, ou l'anthrax. Qu'alors les voies lymphatiques soient suffisamment béantes, que l'organisme ait été mis en mauvais état de défense, et les complications viscérales les plus redoutables pourront en résulter.



Fig. 59. — Aortite aiguë végétante streptococcique, accompagnant une endocardite ulcéreuse de même nature circonscrite aux valvules sigmoïdes de l'orifice aortique. — La surface interne de l'aorte est surmontée de végétations néo-conjonctives irrégulières et déchiquetées. — Les éléments inflammatoires parsèment les couches profondes du tissu conjonctivo-élastique. Un vaisseau néo-formé, au bas de la figure. — Grossissement 50/1.

Enfin, le déterminisme des lésions inflammatoires peut leur imposer une localisation ou un emplacement tout accidentels. Lancé dans l'organisme au sein d'un leucocyte assez résistant, le bacille tuberculeux s'ar-

rête quelquefois au niveau d'un îlot d'éléments traumatisés, ou déjà altérés : les adénites tuberculeuses dites primitives, les arthropathies bacillaires consécutives au traumatisme en sont des exemples d'une reproduction expérimentale facile. Les régions de l'organisme en voie de croissance, comme les extrémités épiphysaires des os, ou certains organes soumis plus spécialement aux fluxions vasculaires de la croissance (le testicule, l'ovaire, le sein), sont, suivant les circonstances, autant de points d'appel, de lieux de moindre résistance, où viennent évoluer trop souvent les lésions inflammatoires : l'orchite et la mammite ourliennes, la salpingo-ovarite de la puberté, les méningites aiguës de l'enfance, confirment ces notions pathogéniques.

Répartitions microscopiques des lésions inflammatoires. — La distribution histologique des désordres inflammatoires soulève quelques problèmes, longtemps considérés comme particulièrement importants, au point de vue de l'anatomie pathologique. Tant qu'on opposa, par exemple, les parenchymes au squelette interstitiel ou conjonctivo-vasculaire, ce fut une question capitale que de déterminer s'il existait des lésions purement parenchymateuses et d'autres uniquement interstitielles. A force d'embarras, les faits observés ne se pliant pas suffisamment aux idées théoriques, on en arriva à créer des inflammations mixtes. Un autre point, non moins délicat, fut de différencier les lésions circonscrites des lésions généralisées et les inflammations diffuses des systématisées. Il est enfin une dernière question, à propos de laquelle le monde scientifique se passionna : y a-t-il des inflammations histologiquement spécifiques, ou bien toutes les lésions inflammatoires sont-elles banales, n'ayant de spécifique que leur cause générique? Ce dernier point, jugé déjà par les remarques précédentes, comporte encore quelques détails, utiles à rappeler dans un chapitre de pathologie générale.

Résumons tout d'abord, en peu de mots, la critique des altérations *parenchymateuses* et des lésions *interstitielles*. On ne trouve plus guère trace de cette division théorique des maladies de l'organisme : on a peine, actuellement, à comprendre les luttes, si vives, soutenues jadis sur cette question de doctrine. Comment concevoir l'existence d'inflammations parenchymateuses pures? Où trouver des maladies épithéliales, aiguës ou chroniques, au cours desquelles la gangue conjontivo-vasculaire, la matrice de ces épithéliums altérés, serait demeurée indemne? Réciproquement, quel anatomo-pathologiste pourrait de nos jours, isoler une pure maladie du tissu interstitiel, soit aiguë, soit chronique, au cours de laquelle les parenchymes, ces pupilles de la gangue, éléments qui vivent d'elle et ne peuvent s'en séparer, seraient restés intacts au point d'avoir pu continuer leurs fonctions normales? L'étude attentive de toutes les lésions inflammatoires a fait justice d'une telle conception. On ne connaît plus d'exemple incontesté d'une maladie purement parenchymateuse, ou purement interstitielle. Les infections sont toutes, sans exception, au

moins par les toxines qui résultent d'elles et par les réactions qu'elles sollicitent, des maladies de la substance entière. Leur foyer originel serait-il unique circonscrit de la façon la plus rigoureuse, la gangue ainsi que les épithéliums qu'elle contient ou qu'elle soutient y sont inévitablement frappés au bout d'un temps variable. Les désordres pourront, à la vérité, prédominer dans le squelette conjonctivo-vasculaire, ou affecter au maximum les éléments parenchymateux : jamais on ne constatera la circonscription précise des lésions à l'un de ces deux systèmes, à l'exclusion de l'autre.

Resteraient les intoxications aiguës ou chroniques; mais le phosphorisme, l'arsenicisme, l'alcoolisme, le saturnisme, pour ne citer que les plus importantes, ne circonscrivent pas davantage leurs méfaits à l'un des deux grands systèmes de l'organisme : épithéliums et tissu conjonctivo-vasculaire sont, l'un et l'autre, lésés au prorata de leurs souffrances et selon leurs affinités. Pour le phosphorisme aigu, par exemple, où la dégénérescence graisseuse des épithéliums hépatiques et rénaux est l'altération prédominante, ne voit-on pas les endothéliums des vaisseaux sanguins et ceux du système lymphatique, les cellules musculaires du cœur souffrir d'une manière identique, révélant la multiplicité des dégénérescences élémentaires suraiguës causées par un poison unique?

On ne saurait davantage admettre les inflammations purement interstitielles; nous l'avons suffisamment démontré à propos des infections aiguës du tissu conjonctivo-vasculaire. Les mêmes preuves ont été fournies pour les inflammations interstitielles chroniques et les diverses variétés des scléroses. Tout organe atteint de sclérose est un organe partiellement déchu, eu égard aux éléments parenchymateux qui entrent dans sa constitution, alors même, nous l'avons vu, que les épithéliums survivants seraient en voie d'hypertrophie ou d'hyperplasie manifeste.

Si donc, toutes les lésions inflammatoires sont à la fois parenchymateuses et interstitielles, il n'y a pas de raison suffisante pour conserver le type hybride des lésions appelées *mixtes* : le mot et l'idée, défectueux sinon erronés, ont fait leur temps; ils demeurent superflus. Les notions qui précèdent correspondent à une conception anatomo-physiologique plus moderne et plus exacte de l'organisme; elles ne comportent actuellement aucune exception.

La question des inflammations *circonscrites* et des inflammations *généralisées* est plus importante, à cause de l'intérêt étiologique qui s'y rattache. A leur origine au moins, l'immense majorité des maladies infectieuses sont rigoureusement circonscrites. Quelques-unes peuvent demeurer telles, jusqu'à la fin de leur évolution. L'anthrax, la pneumonie franche, l'angine diphtéritique, le choléra, la fièvre typhoïde sont de ce nombre. D'autres, au contraire, plus rares, sont généralisées d'emblée; telles sont la pyohémie, la variole, la rougeole, la scarlatine. Encore ces deux dernières, dont le germe est inconnu, semblent-elles débuter par une infection circonscrite soit de la gorge, soit des voies respiratoires.

En réalité, les infections aiguës procèdent, le plus ordinairement, par un foyer unique, primitif et local, sauf à s'étendre plus tard, à diffuser hors de leurs limites premières, pour, de là, si possible, se généraliser à l'ensemble de l'organisme. Souvent, d'ailleurs, l'infection primitive, spécifique, demeure circonscrite, épuise dans son foyer originel ses cultures et ses lésions, et n'envahit le reste des organes que secondairement, au moyen de ses produits toxiques, ou bien encore par des infections nouvelles, surajoutées; ces dernières sont, fréquemment, les vraies causes de la terminaison mortelle.

Fort différente est la question des lésions inflammatoires *diffuses* ou *systématisées*. Ici, il s'agit d'un processus histologique régional, répondant à la structure de l'organe ou du tissu désorganisé. Lorsqu'un viscère est envahi par une affection inflammatoire, le mécanisme des désordres qui l'atteignent est fort différent, selon que la cause pathogène a pénétré par une des voies, soit d'apport, soit d'exportation, qui sillonnent les parties, ou bien que, d'emblée, l'organe entier a été frappé par la cause morbifique. Que de fois les canaux vasculaires artériels apportent dans l'intimité de l'organe la source des lésions et les y systématisent! les infarctus emboliques du poumon, ceux de la rate sont des accidents systématisés. Pour le foie, la voie sanguine d'apport est double, l'artère hépatique et la veine porte pouvant, chacune pour sa part, servir à l'introduction : le plus grand nombre des abcès hépatiques reconnaissent l'une ou l'autre de ces deux origines.

Les canaux excréteurs des organes glandulaires servent, de leur côté, à la transmission systématique des infections microbiennes. Cependant le mécanisme de l'invasion par les canaux excréteurs n'est pas toujours le même. L'infection peut s'engager directement dans la lumière du canal, en sillonner les ramifications et atteindre, ou non, les cavités sécrétoires les plus reculées. Les germes suivent, en ce cas, la voie ascendante ou descendante, selon la position des canaux principaux par rapport au corps humain : les bronchites, les entéro-colites, cheminent par en bas; les angiocholites, les salpingites, les pyélo-néphrites remontent en sens inverse du cours normal des liquides excrétés; l'épididymite s'avance à contre-courant.

Il est un autre procédé d'invasion des organes par leurs canaux : ce sont les fusées péri-canaliculaires. En longeant les riches espaces et les vaisseaux lymphatiques accumulés autour des canaux excréteurs, les microbes pathogènes peuvent s'infiltrer, dans certains cas, de la périphérie de l'organe vers les parties profondes (abcès péri-galactophoriques du sein). De même, d'ailleurs, pour les vaisseaux sanguins : les péri-phlébites et les péri-artérites infectieuses aiguës, tracent, souvent, la marche du mal au sein des tissus et des parenchymes (phlegmon de l'orbite, abcès du cerveau). Par ces divers procédés, l'envahissement des parties est systématisé, au sens littéral du mot; quoique cette disposition ne soit, à vrai dire, qu'une circonscription accidentelle.

Les inflammations véritablement systématisées sont, en effet, celles qui se localisent à un appareil, à un organe ou à une série d'organes identiques, spéciaux, doués d'une individualité organique régionale ou structurale déterminée. Considérées à ce point de vue, les bronchites et les broncho-pneumonies, comme les salpingo-ovarites, sont des affections moins systématisées que spécialisées. Au contraire, la névrite d'un nerf sensoriel ou d'un plexus, l'inflammation des groupes de cellules nerveuses composant les cornes antérieures de la moelle épinière, les dégénérations aiguës du faisceau pyramidal, secondaires aux altérations destructives des circonvolutions motrices du cerveau, constituent des lésions strictement systématisées. Comme telles, elles peuvent être multiples, réparties avec ordre, ou au hasard, dans les départements de l'organisme. Les polynévrites seraient le prototype du genre, au même titre que l'ovarite double, la cataracte, ou la neuro-rétinite.

Les phlébites, les artérites multiples rentrent dans le même ordre de lésions; et l'on pourrait, sans trop forcer les analogies, décrire comme maladies aiguës systématisées à un appareil spécial les poly-arthrites du rhumatisme aigu et des pseudo-rhumatismes infectieux, les poly-phlébites du puerpérisme ainsi que les multiples manifestations séreuses de la blennorragie.

Le dernier point que nous nous soyons proposé est celui de savoir si le microscope peut reconnaître et différencier des autres les *lésions inflammatoires spécifiques?*

D'une façon générale, on doit accepter que les lésions élémentaires n'ont, en elles-mêmes, rien d'absolument spécifique, exception faite, bien entendu, des germes pathogènes qu'elles peuvent contenir et déceler aux réactions colorantes appropriées.

Cette notion admise, il n'en reste pas moins que, parmi les lésions nodulaires révélatrices des différentes infections, certains désordres offrent des caractères suffisamment démonstratifs pour permettre, dans la grande majorité des cas, un diagnostic positif. Le nodule lépreux diffère profondément du follicule tuberculeux, comme ce dernier se distingue de la gomme miliaire syphilitique. Le léprome microscopique, avec ses grandes cellules claires, gorgées de masses hyalines, avec ses travées scléreuses atrophiques, péri-nodulaires, peut, avant toute coloration microbienne, être déjà classé. Le nodule tuberculeux s'en éloigne du tout au tout : par ses masses centrales caséeuses, opaques, par ses cellules géantes marginales avec leur couronne irrégulière de noyaux corticaux, par les nombreuses cellules épithélioïdes qui les accompagnent en satellites, enfin par l'absence de vaisseaux capillaires perméables au milieu des amas caséifiés. La gomme syphilitique, souvent riche en vaisseaux encore vivants, privée presque toujours de cellules géantes et de cellules épithélioïdes, n'est ni aussi caséeuse, ni aussi sèche, ni aussi profondément destructive que la gomme tuberculeuse. Les poisons qui émanent du foyer syphilitique semblent moins immédiatement nocifs pour son

entourage que le sont de leur côté les toxines tuberculeuses bacillaires. Enfin, les réactions de l'organisme irrité sont moins étendues, plus franches, plus sclérosantes dans la syphilis que dans la tuberculose et l'isolement des parties mortifiées par le germe spécifique encore inconnu est d'ordinaire plus net, moins compliqué.

Considérées dans leurs détails, ces trois séries de lésions, si dissemblables, n'ont cependant aucun caractère spécial, propre à l'une d'elles, inconnu des autres. La cellule géante, compagne presque constante des lésions tuberculeuses, manque assez souvent, comme elle peut exister au centre du follicule syphilitique. C'est dire que la cellule géante n'est qu'une lésion plus commune, à la vérité, dans l'infection tuberculeuse, mais nullement spécifique quand elle ne contient plus de bacilles de Koch. Une foule d'autres maladies, en effet, les unes inflammatoires et infectieuses, comme l'actinomycose, la dysenterie, les autres traumatiques, comme les inflammations chroniques simples des faisceaux musculaires (Cornil), d'autres encore, néoplasiques, à la façon de certains sarcomes et de quelques carcinomes, peuvent donner naissance à des cellules géantes. Il n'est pas jusqu'à une variété d'ostéomalacie qui ne s'accompagne de formations giganti-cellulaires (myéloplaxes, cellules géantes médullaires) destinées peut-être, grâce à leur contenu protoplasmique, à un rôle capital dans la décalcification et la métamorphose fibroïde des colonnes osseuses.

La cellule géante n'ayant rien que de très ordinaire, aucune des autres altérations cellulaires survenues au cours des lésions inflammatoires n'a, davantage, le droit de prétendre à la moindre spécificité. Il n'est pas une des lésions élémentaires décrites jusqu'à ce jour, qui ne puisse se trouver réalisée dans quelque circonstance, pour peu qu'avec le temps indispensable les conditions nécessaires à la résistance des éléments ou aux déchéances et aux régénérations cellulaires aient été convenablement réparties.

Envahissement régional de l'organisme par les procédés inflammatoires. — L'être évolue parmi une foule d'ennemis qui, l'entourant, s'efforcent de s'implanter sur lui pour vivre à ses dépens, à la façon de parasites. Les moyens de défense de l'organisme constituent un chapitre des plus intéressants de la physiologie générale; la physiologie pathologique de l'inflammation en a tiré, dans un article précédent, toutes les données utilisables.

A ne considérer les choses qu'au point de vue de l'anatomie pathologique pure, la question plus restreinte et moins élevée est fondamentale encore. N'a-t-elle pas permis de rechercher les indices du mode d'envahissement des organes par les agents pathogènes, et, les ayant reconnus, d'asseoir sur une base désormais inébranlable la doctrine pasteurienne des maladies infectieuses?

Le cadre des maladies inflammatoires contient la grande majorité des

maladies aiguës, sinon leur universalité : les empoisonnements y rentrent, et l'accès de goutte aiguë n'en est pas excepté. Le reste des lésions inflammatoires, subaiguës et chroniques, n'a guère trait qu'à des intoxications, tantôt protopathiques, tantôt secondaires elles-mêmes à quelque infection, et constitue un groupe second d'affections tout à fait à part.

La classe des maladies parasitaires est d'une délimitation par trop aisée : toutes les fois qu'un agent pathogène, qu'un parasite vivant quelconque pénètre en nous, il y crée une série de lésions, fugitives ou durables, suivant les circonstances. A ce point de vue, l'organisme peut être divisé en deux territoires distincts où d'une part, seraient les voies d'introduction et de l'autre l'ensemble des tissus et des organes récepteurs.

Les voies d'introduction, continuellement soumises à l'examen anatomo-pathologique, sont, outre les téguments externes (la peau et ses dépendances), de vastes surfaces qu'on a pu appeler les téguments internes et constituées par l'ensemble des muqueuses. Le revêtement épithélial de ces membranes, leur mode de vascularisation sanguine et lymphatique et leur innervation sont très comparables, dans leurs grandes lignes, à ceux des téguments externes. Les moyens de protection eux-mêmes s'en rapprochent, les muqueuses et la peau empruntant quelques facultés bactéricides à la diapédèse et à leurs propres produits de sécrétion. Sur les coupes microscopiques bien préparées, on parvient à découvrir des germes, logés à la surface, dans les méandres des téguments extérieurs et intérieurs.

A l'état normal, par conséquent, l'organisme, de par ses téguments seuls, est déjà en état de réceptivité morbide. Ses moyens prophylactiques deviennent, à l'usage, insuffisants pour chasser ou stériliser indéfiniment les parasites déposés parmi ses épithéliums. La variété infinie des contacts occasionnés par les attitudes du corps, les mouvements respiratoires et les substances ingérées, multiplie les chances d'infection. Si la présence des germes est un danger inévitable, cette menace est variable ; car les uns habitent, normalement, diverses parties du corps, comme fait le streptocoque du cuir chevelu ou de la gorge, et le pneumocoque de la cavité bucco-pharyngienne. Les autres, au contraire, ne pénètrent que par accident : ainsi, le bacille du tétanos, celui de la morve et les germes encore inconnus de la variole, du typhus, des oreillons et de la scarlatine, qui ne semblent pas faire partie de la liste de nos hôtes coutumiers.

Les chances de contamination se multiplient, en outre, dans quelques régions, par le fait de conditions anatomiques spéciales : telles sont les anfractuosités normales (conduit auditif externe, cryptes amygdaliennes, appendice iléo-cæcal, plis de la marge de l'anus) ; telles sont, de même, les zones de continuité réunissant la peau aux muqueuses. On remarquera, à cet égard, que les sept orifices par où l'extérieur communique avec les téguments internes sont disposés, en quelque sorte, de façon à

rendre possible, d'aucuns diraient aisée, la contagion d'emblée multiple, quant aux divers modes de transmission de la peau aux muqueuses. L'orifice génito-urinaire, par exemple, permet l'inoculation, successive ou simultanée, de la muqueuse génitale et de la muqueuse urinaire. Chacune des voies lacrymales se trouve, également, dans une dépendance étroite à l'égard de la muqueuse pituitaire. La muqueuse buccale, infectée, expose, par l'intermédiaire du pharynx, l'appareil respiratoire ainsi que les voies digestives à diverses lésions inflammatoires. Ce sont là notions courantes, d'une explication rendue désormais aisée grâce à la microbie.

Mais les barrières tégumentaires viennent-elles à être forcées, par l'un des procédés que la pathogénie s'efforce de reconnaître? L'organisme, déjà menacé, ou même désorganisé à fond lors des cultures purement épithéliales de certaines infections (la diphtérie ou le choléra en fournissent des exemples), va être plus directement traumatisé. Dès ce moment, l'infection tend à diffuser; elle accède à des régions largement ouvertes, où les lésions du système lymphatique prendront, désormais, le premier rang.

Les frontières tégumentaires sont représentées, dans la peau, par la dernière couche épithéliale du corps muqueux de Malpighi, et dans l'ensemble des muqueuses par la membrane basale étalée à la surface du derme. Toute maladie infectieuse dont les germes franchissent l'une de ces limites devient, tout d'abord, une maladie du système lymphatique; la richesse inouïe de tous ces dermes en réseaux du sang blanc le démontre.

Les procédés de défense de seconde ligne qui vont désormais intervenir ne seront plus ni aussi anatomiques, ni aussi puissants que les vernis épithéliaux, aidés de la diapédèse. La circulation locale agissant, les moyens se transforment; ils ne sont plus presque uniquement que physiologiques, le jeu des éléments blancs prédominant à l'extrême, lors de la lutte et dans la protection. Bientôt, en effet, les espaces lymphatiques apparaissent remplis de germes : la lymphe s'y est coagulée et, conjointement, les leucocytes s'y sont accumulés en thrombus épais, compacts, qui s'efforcent d'être un obstacle infranchissable, au moins sur une certaine étendue.

Toutes les lésions aiguës du tissu conjonctif trahissent ses efforts en vue de la circonscription du mal. Ils l'ont localisé plus ou moins victorieusement : le phlegmon et l'abcès circonscrits ne sont-ils pas, à ce point de vue, comme les premiers degrés des infections généralisables? Une poussée nouvelle (presque constante dans les infections) désorganise-t-elle, même sur un point peu étendu, le tissu conjonctivo-vasculaire? les barrières ganglionnaires sont atteintes par les germes. L'adénite, l'adéno-phlegmon, quels qu'en soient le siège, le nombre ou l'étendue, rend tangibles les progrès de l'infection vers les sources de la vie. Les adénopathies précoces de l'érysipèle et du chancre syphilitique en sont

la signature. Or, les ganglions lymphatiques représentent, on le sait, bien plus souvent un crible qu'un obstacle insurmontable : l'infection s'y attarde, mais s'embolise au delà. D'ailleurs, le streptocoque, pour ne citer que lui, ne suit pas rigoureusement la cavité des canaux lymphatiques tributaires de la région infectée. Toutes les séreuses voisines, les voies sanguines elles-mêmes, se trouvent à sa merci, à tout moment contaminées conjointement avec les canaux lymphatiques.

Au point de vue anatomique, par conséquent, aucune règle préétablie, aucune sériation, pas la moindre probabilité, sitôt qu'une infection quelconque a touché les origines du système lymphatique. Dorénavant, l'imprévu régnera à l'ordinaire dans la dissémination des désordres matériels.

Certaines notions, quelques intéressants points de repère demeurent encore au seuil des affections microbiennes organiques qui vont, secondairement, évoluer.

Tout d'abord, on doit noter, comme un détail utile, la contiguïté des tissus et organes atteints par les lésions inflammatoires. Un exemple : lorsque la bronchite, puis la bronchiolite infectieuse a pénétré, d'une manière pour ainsi dire térébrante, les multiples couches d'un conduit aérien, elle touche aux alvéoles pulmonaires insérés sur les lames conjonctivo-élastiques qui sont comme la gaine péri-vasculaire du canal : les cultures microbiennes pyogéniques envahissent les organes de l'hématose et installent la broncho-pneumonie dans les alvéoles à la façon de la tache d'huile diffusant autour d'elle-même. L'arthrite aiguë sous-jacente à un hygroma suppuré, à une ostéomyélite, la vaginalite accompagnant une orchi-épididymite blennorragique, le phlegmon péri-néphrétique secondaire à la pyélo-néphrite infectieuse relèvent du même procédé. De même encore, la péritonite pelvienne consécutive aux lésions des annexes utérines est de notion vulgaire.

D'autres fois, les multiples lésions constatées s'expliquent plutôt par la similitude structurale des tissus ou organes atteints. C'est ainsi que l'endo-péricardite est la complication commune, toujours menaçante, du rhumatisme articulaire, que les pleuro-péricardites sont des lésions combinées assez fréquentes, et qu'aux arthropathies infectieuses s'associent, maintes fois, la ténosite et l'hygroma aigus péri-articulaires.

Pour une raison comparable, les organes doubles, le rein, le poumon, le testicule, l'ovaire, sont souvent atteints de lésions bi-latérales.

A un autre point de vue, dans une foule de maladies inflammatoires, la fréquence et la multiplicité des manifestations, reconnues de toute antiquité, trouvent surtout leur raison déterminante dans les fonctions mêmes des organes ou des tissus atteints. La pathologie du foie rentre, presque tout entière, dans ce cadre, la glande hépatique triturant sans relâche, et jusqu'au delà de ses moyens, les innombrables variétés de toxines humaines et microbiennes produites au cours de différentes lésions infectieuses. Aiguës, les inflammations des glandes excrémentitielles

ressortissent, d'ordinaire, plus aux poisons de l'infection qu'aux germes eux-mêmes, rarement constatés dans l'intimité du rein, du foie ou du testicule. Chroniques, les processus phlogogéniques de ces mêmes organes sont d'origine presque purement toxique; citons la majeure partie des cirrhoses du foie, des gastrites et des néphrites chroniques (fig. 40.)

Dans d'autres circonstances, ce sont les associations fonctionnelles des organes qui règlent et coordonnent l'évolution de leurs lésions inflammatoires. La névrite condamne les muscles tributaires du nerf malade à une série de désordres secondaires, dégénératifs ou réactionnels, d'allure variable. L'iris et la choroïde souffrent d'une façon adéquate; et l'oreille moyenne est exposée à toutes les infections recueillies par la trompe



Fig. 40. — Gastrite chronique, de cause toxique. — Épaississement scléreux de la gangue inter-glandulaire. — Tuméfaction considérable des ilots folliculaires lymphatiques existant normalement dans la muqueuse gastrique. On ne peut reconnaitre, à ce faible grossissement, les altérations profondes des épithéliums glandulaires, qui ont perdu tous leurs caractères spécifiques (gastrite muqueuse). — Grossissement 45/1.

d'Eustache. De même, à propos d'une foule de maladies infectieuses, les deux organes glandulaires par excellence, le foie et le rein réagissent, s'enflamment ou dégénèrent ensemble, tantôt d'une manière successive, tantôt simultanément. Dans le puerpérisme, les altérations rénales et hépatiques sont parfois aussi profondes, aussi diffuses que dans l'éclampsie ou dans l'ictère grave.

Fréquemment encore, les déterminations phlogogéniques, causées par les cultures microbiennes, sont régies par une lésion anatomo-pathologique antérieure. Un point faible préexistait, méconnu ou déjà patent : les germes pathogènes s'y sont venus fixer, d'une manière à peu près mécanique. L'histoire anatomo-pathologique du streptocoque, du staphylocoque et du pneumocoque est remplie de méfaits de ce genre : la plupart, je dirais volontiers la totalité des endocardites ulcéreuses en font foi ; et presque toutes les localisations de la tuberculose bacillaire ne reconnaissent pas d'autre cause.

Les infections aiguës des voies biliaires ne sont-elles pas, plus d'une fois, secondaires à une lithiase, dont l'origine se rattacherait déjà, les travaux récents tendent à le démontrer, à une précédente contamination de la bile par des germes pathogènes?

Enfin, dans le cycle général des maladies inflammatoires, il est impossible de ne pas faire entrer en ligne de compte certaines prédilections, encore mal expliquées, des germes ou de leurs poisons pour tel ou tel organe, tel ou tel tissu. Sans doute, l'intensité de l'infection, la virulence variable des cultures, les associations microbiennes, une série d'autres circonstances, depuis les conditions climatériques jusqu'à l'épidémicité, doivent nécessairement prendre rang dans l'étude anatomo-pathologique générale des processus inflammatoires. Certes, le pneumocoque, à l'état pyogène, ne produira pas plus l'hépatisation pneumonique lobaire aiguë simple, que le streptocoque, cultivant en érysipèle de la face, ne se trouve d'ordinaire en état de faire suppurer largement les mailles du tissu conjonctif sous-cutané. C'est dire que pour plusieurs lésions bien déterminées certaines conditions préliminaires de terrain et de culture sont indispensables. La phlegmatia alba dolens puerpérale tardive, que nos pères connaissaient si bien et redoutaient tant, ne se complique presque jamais de collection pyohémique; de même, le streptocoque atténué, capable de thromboser d'énormes étendues de canaux veineux, ne parvient qu'exceptionnellement à se greffer sur l'endocarde du cœur droit. De même encore, les cultures péritonéales du pneumocoque, communément pyogènes et circonscrites au voisinage de l'ombilic, affectent dans cette cavité séreuse une bénignité et, par suite, une curabilité très remarquables. Il est juste de leur opposer, par comparaison, la malignité de la plupart des péritonites streptococciques ou colibacillaires.

C'est peut-être encore en vertu d'une prédilection particulière de divers germes pour quelques organes qu'il est loisible de soupçonner le mécanisme des métastases secondaires aux infections. L'orchite et la mammite ourliennes ne se peuvent guère comprendre autrement. En fait, les abcès du cerveau consécutifs à la bronchectasie ne me paraissent pas plus justiciables d'une explication anatomique ou physiologique, que ne l'est la thyroïdite suppurée pneumococcique, survenant dans la convalescence d'une pneumonie lobaire franche.

Après ces considérations générales, qu'on passe en revue, pour terminer, les conditions particulières propres aux différents tissus et organes du corps humain, au cours des lésions inflammatoires. Le tissu conjonctif supporte surtout les frais de l'inflammation; sa part, nous l'avons vu, y est la plus étendue, et son rôle capital dans la défense de l'organisme. Le tissu osseux, qui n'est qu'un département circonscrit et faiblement différencié du tissu conjonctif, participe grandement à ses souffrances, surtout pendant les années vouées à l'accroissement du corps : l'ostéomyélite, avec ses multiples formes et sous ses nombreuses localisations,

n'est qu'un phlegmon de l'os auquel la moelle et le périoste participent, en proportions variables.

Le système vasculaire, artériel, veineux et lymphatique, qui est aussi une dépendance, très systématisée à la vérité, du tissu conjonctif, imprime à l'évolution d'une lésion inflammatoire des déterminations mécaniques toutes spéciales : l'obstruction des canaux, complète ou incomplète et résultant soit d'une thrombose, soit d'une embolie, réalise souvent une anatomie pathologique très particulière. Les infarctus qui en résultent, ainsi que les nécroses ischémiques, ne représentent pas, du moins à leur origine, des lésions inflammatoires proprement dites, et le sphacèle par fermentation putride n'est qu'une infection secondaire due aux saprogènes. Toutefois, leur rôle dans le développement des altérations réactionnelles des organes se trouve si intimement confondu avec les processus inflammatoires qu'ils n'en peuvent être séparés. Les suppurations et les gangrènes, les atrophies et les cicatrices consécutives à l'oblitération des vaisseaux sanguins apportent à la pathologie de l'inflammation leur riche moisson de désordres. Là, les infections et les dégénérescences aiguës, les infections chroniques, les atrophies et les hypertrophies, les scléroses de toutes sortes se confondent, se combinent dans les proportions les plus diverses pour donner naissance à une multiplicité, à une diversité extraordinaire de types anatomo-pathologiques.

Le tissu nerveux, ou mieux neuro-musculaire, joue aussi un grand rôle dans l'inflammation; toutefois, ses altérations sont plus simples et plus discrètes. Les lésions aiguës de la moelle et du cerveau semblent moins ordinaires, moins faciles probablement aussi, que celles des autres viscères. Assurément, l'encéphale et la moelle ne sont pas, à certains moments, à l'abri des cultures intensives de germes pathogènes, principalement du pneumocoque, du méningocoque et du bacille tuberculeux : mais ces circonscriptions infectieuses sont plutôt rares, si l'on considère l'extrême fréquence des autres manifestations viscérales dues aux mêmes microbes. Inversement, les lésions chroniques des centres nerveux sont beaucoup plus communes. La syphilis à elle seule, y frappe si fort, que, grâce à elle, la statistique générale des inflammations des centres nerveux se trouve singulièrement relevée.

Le tissu musculaire est touché surtout secondairement : les myosites aiguës primitives sont des lésions peu communes. Le muscle cardiaque dont l'œuvre est si considérable dans la vie organique résiste remarquablement aux infections, moins bien aux intoxications qui en découlent. Encore faut-il noter avec soin que les myocardites aiguës graves, mortelles, constituent une complication très rare, si l'on compare leur petit nombre à l'excessive fréquence des endocardites et des péricardites aiguës. Cette énergique résistance du myocarde aux causes destructives résulte de la synergie générale des tissus. Toute infection, en effet, toxigène dès les premières heures, atteint moins, ou ménage beaucoup

plus le muscle cardiaque que les centres nerveux, par exemple; consécutivement, elle entamera avec encore plus de difficultés les réserves de l'organisme. Le pronostic général des maladies infectieuses découvre dans ces résistances physiologiques l'une de ses bases les plus certaines.

Quant aux viscères, leur intégrité peut être menacée de deux façons bien différentes au cours d'une maladie inflammatoire, soit aiguë, soit chronique. A ce point de vue, il est utile de diviser les viscères, c'est-à-dire l'ensemble des organes intérieurs munis d'épithéliums, en deux groupes distincts : d'une part, les organes glandulaires pourvus de canaux excréteurs, tels que l'estomac, l'intestin, le foie, le rein, la prostate, le testicule, l'utérus, l'ovaire, le pancréas, les glandes salivaires et le poumon; d'autre part, les glandes dites vasculaires, comme les surrénales, la pituitaire, la pinéale et la thyroïde.

La plupart des organes du premier groupe offrent, en outre, cette particularité d'être sinon engainés, au moins affleurés, en quelque région, par une membrane séreuse. Aussi, leurs altérations inflammatoires peuvent-elles être de trois sortes : protopathiques, deutéropathiques par propagations canaliculaires centripètes, ou secondaires par propagation séreuse corticale.

Protopathique, l'inflammation viscérale se rattache à une imprégnation soit toxi-infectieuse, soit purement toxique : les hépatites paludéenne, typhoïdique, tuberculeuse et alcoolique sont des exemples suffisamment démonstratifs. Deutéropathique par infection canaliculaire, l'inflammation aiguë ou chronique est plus circonscrite, plus systématisée : la pyélonéphrite ascendante, les salpingo-ovarites sont des types bien déterminés. Enfin, les inflammations viscérales d'origine corticale se circonscrivent presque exclusivement au foie et au poumon. Les lésions de la séreuse ont commencé; elles s'enfoncent, de la surface dans la profondeur de l'organe, suivant les espaces ou les canaux lymphatiques. On aurait à citer, comme exemples les mieux connus, les pneumonies pleurogènes, et certaines cirrhoses corticales du foie.

Le parenchyme des glandes vasculaires sanguines échappe aux lésions deutéropathiques précédentes, à l'exception de la rate dont l'enveloppe péritonéale parvient à réagir sur la pulpe splénique, à l'instar du péritoine hépatique sur le foie.

Devenues chroniques, les inflammations viscérales n'ont pas encore une évolution anatomo-pathologique fatalement réglée. Les unes demeureront immuables, cicatricielles au sens histologique du mot, et n'auront à subir, avec le temps, que le cycle des altérations dégénératives imposé à tout tissu enflammé. D'autres resteront sous le coup de poussées subaiguës, voire même aiguës, récidivantes, dont les causes, complexes, devront être méthodiquement recherchées. Il y aura des lésions éloignées qui non encore éteintes, peuvent retentir sur elles à distance : tel est le rôle bien connu de la tuberculose chronique, réagissant itérativement du poumon sur l'estomac, le foie ou les reins et souvent sur plusieurs de ces

viscères à la fois. Ailleurs, des infections secondaires, circonscrites à l'organe lui-même, ou cultivant en d'autres territoires, réagissent sur un département organique et le condamnent à diverses manifestations secondes, dont l'anatomie pathologique est obligée de peser l'influence, de fixer le mode d'action et de reconnaître, si possible, les caractères différentiels. Un grand nombre de néphrites, de gastro-entérites, d'ostéo-arthrites chroniques se rattachent à la pathologie générale de l'inflammation, tout en relevant de perturbations chimiques, intimes et prolongées, subies par la matière vivante constitutive de nos tissus.

LES ALTÉRATIONS ANATOMIQUES NON INFLAMMATOIRES

FOYERS HÉMORRAGIQUES — INFARCTUS — CONCRÉTIONS

Par P. LE NOIR
Médecin des hôpitaux.

FOYERS HÉMORRAGIQUES

Lorsque le sang est épanché dans les tissus soit par rupture des vaisseaux, soit par diapédèse, il se produit dans les régions ainsi infiltrées des modifications qui portent à la fois sur le sang extravasé et sur les tissus.

Nous n'avons pas à envisager ici ce qui survient quand le sang s'écoule librement au dehors, ni à étudier le mécanisme de l'hémostase provisoire ou définitive. Seules les transformations que subissent les différents éléments du sang et les phénomènes réactionnels que l'hémorragie provoque dans les tissus doivent nous intéresser. Ces phénomènes sont en rapport avec la quantité du liquide épanché et avec la constitution de la région infiltrée. Ils peuvent être peu importants si l'hémorragie a été elle-même peu considérable, si le tissu est lâche ou bien encore s'il existe une cavité virtuelle : le sang écarte les parties voisines, s'infiltre entre les éléments anatomiques sans les léser gravement. Dans les cas moins favorables, il y a compression des parties périphériques, dilacération des tissus et nécrobiose des cellules. Ces métamorphoses aboutissent à la résorption totale de l'épanchement, ou deviennent le point de départ de lésions définitives (enkystement, calcification).

Au point de vue anatomique le foyer hémorragique peut donc se présenter dans trois circonstances différentes selon que l'épanchement s'est fait dans le tissu conjonctif, dans une cavité réelle ou virtuelle, ou enfin dans l'intimité même d'un organe.

Observons d'abord ce qui se passe dans le cas le plus simple, celui où le raptus sanguin se produit dans le tissu conjonctif, c'est-à-dire là où il occasionne le moins de désordres consécutifs. Si l'épanchement est superficiel, il est pour ainsi dire possible, en étudiant la marche de

l'ecchymose de suivre jour par jour les modifications dont le foyer hémorragique est le siège. Le liquide extravasé peut diffuser dans les régions voisines ou se collecter. Dans le premier cas, qui est d'observation plus courante, le sang se répand dans le tissu conjonctif et les globules sanguins en écartent les faisceaux; l'infiltration se propage ainsi de proche en proche et peut gagner des régions éloignées du foyer primitif, et cela d'autant plus facilement et d'autant plus rapidement que le tissu cellulaire est plus lâche. Aussi voit-on l'ecchymose s'étendre peu à peu, apparaître à la surface si le siège de l'hémorragie a été profond, suivre les plans aponévrotiques en obéissant aux lois de la déclivité. La fibrine se coagule autour des globules et la partie liquide, le sérum est vite résorbé. Mais fibrine et globules ne tardent pas à s'altérer. La première subit la dégénérescence granuleuse; quant aux hématies une partie est englobée directement par les leucocytes et par les cellules fixes, l'autre se détruit sur place en donnant naissance à des granulations pigmentaires brunes, jaunes ou rouges. Ces granulations sont elles-mêmes absorbées par les cellules lymphatiques et finalement les produits de la décomposition du foyer hémorragique rentrent pour la plus grande part dans la circulation sanguine ou lymphatique. Une faible partie peut cependant être immobilisée dans la cicatrice comme la preuve en est fournie par la coloration définitive que l'on observe dans certains cas.

En résumé les granulations pigmentaires dérivées du sang ne se comportent pas autrement que les particules de matières colorantes, mises en suspension dans l'eau et injectées dans le tissu cellulaire. La matière colorante normale du sang, l'hémoglobine, subit en effet, par suite de la désintégration des hématies, une série de métamorphoses qui aboutissent à la formation de grains de pigment. Virchow admet que ces granulations résultent de la destruction directe des globules rouges tandis que pour Langerhans ce ne serait qu'après pénétration des hématies dans les cellules lymphatiques que le pigment sanguin transformé serait mis en liberté. En même temps les propriétés physiques et chimiques de la matière colorante se modifient, et il se forme de l'hématoïdine granuleuse ou cristalline. De soluble l'hémoglobine devient d'abord insoluble dans l'eau; plus tardivement elle perd la propriété de se dissoudre dans l'acide acétique. Lorsque la transformation est achevée les grains pigmentaires résistent à la plupart des réactifs : insolubles dans les acides faibles et dans la soude, ils ne se dissolvent que difficilement dans l'acide sulfurique concentré. L'action de l'hydrogène sulfuré leur donne une teinte verdâtre, parfois très foncée qui disparaît à nouveau après contact avec l'acide sulfurique. Cette coloration verdâtre se voit parfois sur le cadavre ou dans les foyers hémorragiques voisins de la cavité intestinale. On observe encore des cristaux d'hématoïdine généralement rhomboédriques présentant parfois l'apparence de fines aiguilles microscopiques.

A côté de l'hématoïdine qui ne contient pas de fer il existe dans les foyers hémorragiques des granulations pigmentaires qui sont des composés

ferrugineux et qui se produisent dans toutes les circonstances où ont lieu des destructions sanguines partielles telles que les foyers hémorragiques (Brault [1]).

On a fait remarquer que les transformations que subit l'hémoglobine ne donne pas l'explication des teintes variées que présentent les ecchymoses. Les colorations successives qui s'observent à la suite des hémorragies sous-cutanées paraissent d'ailleurs exiger pour se réaliser des conditions particulières. Au niveau de la peau l'ecchymose d'abord brune ou noirâtre devient violacée, bleuâtre, puis verte et jaune verdâtre et enfin jaune pâle. Ces changements de couleur sont surtout visibles à la périphérie de la nappe hémorragique. Sur les muqueuses au contraire le sang extravasé conserve une teinte rouge vif due vraisemblablement à ce que les échanges gazeux peuvent encore s'effectuer à travers la couche épithéliale. Quand l'épanchement est profondément situé, le foyer sanguin peut être noir, cramoisi ou jaunâtre; mais il ne passe pas par les teintes intermédiaires comme cela se voit à la surface de la peau.

La présence du sang détermine des phénomènes irritatifs dans le tissu conjonctif de voisinage. L'étude des hématomes a été reprise à ce point de vue par MM. Cornil et Toupet [2]. Les cellules fixes du tissu conjonctif s'hypertrophient et prolifèrent; elles pénètrent dans le caillot fibrino-sanguin où elles tendent à s'anastomoser et à constituer un tissu conjonctif nouveau. La paroi des hématomes présente à sa surface des bourgeons charnus vasculaires ou du tissu conjonctif de nouvelle formation. En outre dans les hématomes musculaires on observe une prolifération des cellules du sarcolemme.

Au lieu de se diffuser le sang peut se collecter et former soit un hématome circonscrit, soit un hématome diffus. (Voir t. I, p. 558 et suivantes.)

Circonscrit ou diffus l'hématome peut évoluer différemment : le sang peut demeurer à l'état liquide sans se modifier ou se transformer en un liquide rougeâtre ou séreux; il peut se coaguler et donner naissance à un caillot, susceptible lui-même de subir ultérieurement l'infiltration calcaire; l'hématome peut enfin suppurer.

Supposons maintenant une hémorragie effectuée non plus dans le tissu cellulaire, mais dans une cavité virtuelle comme une séreuse. Le sang épanché dans ces conditions peut se résorber rapidement sans coagulation préalable (Vulpian) et l'hémorragie ne laisser après elle d'autres traces qu'une pigmentation de couleur brune plus ou moins foncée. Le plus ordinairement les choses se passent autrement : le sang se coagule, la fibrine se sépare et le plasma renferme de nombreux globules rouges de sorte que par la ponction on retire du sang défibriné (Ch. Nélaton [3], Nélaton et Brasse [4]). Si le liquide n'est pas soustrait artificiellement, la

[1] Brault, *Bulletin de la Société anatomique*, 1895.
[2] Cornil et Toupet, *Archives des sciences médicales*, novembre 1893.
[3] Ch. Nélaton, Thèse de doctorat, 1880.
[4] Nélaton et Brasse, *Bulletin médical*, 1888.

résorption s'opère plus ou moins rapidement selon l'abondance de l'épanchement et l'état des parois. Les globules rouges se désagrègent; l'hémoglobine mise en liberté donne naissance à des granulations d'hématoïdine; les leucocytes s'emparent des produits de régression et les entraînent dans les vaisseaux lymphatiques. D'autre part, la fibrine forme des pseudo-membranes qui tapissent la séreuse et persistent parfois fort longtemps. Telle est l'évolution la plus ordinaire des hématomes cavitaires consécutifs à un traumatisme.

D'autres fois ce sont les fausses membranes dues à une altération chronique de la séreuse qui donnent naissance à ces hémorragies et l'épanchement sanguin est alors consécutif à l'inflammation de la séreuse. C'est le cas le plus fréquent pour les épanchements hémorragiques des grandes séreuses viscérales (méninges, plèvre, péricarde, péritoine, tunique vaginale). Bien que cette pathogénie soit admise par la majorité des auteurs, elle n'est pas universellement adoptée et en particulier une opinion inverse a été soutenue à propos de la pachyméningite hémorragique. Huguenin qui s'est fait le défenseur de cette théorie suppose que l'extravasation sanguine est primitive et que la présence du sang détermine la production de fausses membranes comme lorsqu'il s'agit d'épanchement traumatique. Quoi qu'il en soit les transformations des éléments du sang s'opèrent dans l'un comme dans l'autre cas, mais dans le second la résorption se fait plus lentement.

Plus complexes et plus graves sont d'ordinaire les lésions produites par la présence d'un foyer hémorragique dans l'intimité même des tissus ou d'un organe. Si l'hémorragie a été peu abondante, le sang écarte seulement les éléments anatomiques et tout se passe comme dans le cas d'hémorragie du tissu conjonctif sans qu'il y ait destruction des parties voisines. Mais si le sang est sorti du vaisseau en grande quantité, il provoque une déchirure plus ou moins étendue de l'organe atteint, refoulant et dilacérant les éléments anatomiques où il s'est creusé une cavité. Le sang extravasé reste rarement à l'état liquide; il se coagule et si l'on examine le foyer apoplectique peu de temps après sa formation, on trouve un caillot sanguin qui remplit exactement la poche à parois irrégulières constituée par l'effraction même du sang. Autour de l'épanchement existe une zone d'hyperhémie et d'œdème.

Au bout de quelques jours le foyer se modifie; la sérosité se résorbe et le caillot subit les métamorphoses que nous connaissons, c'est-à-dire la désintégration de la fibrine, la mise en liberté de l'hémoglobine et sa transformation en cristaux d'hématoïdine et en granulations pigmentaires. Les parties avoisinantes s'infiltrent de matière colorante; les cellules lymphatiques contiennent des globules rouges, et des produits de leur désintégration.

Nous retrouvons en somme là ce que nous avons vu dans les cas d'hémorragie du tissu cellulaire; mais en plus il y a destruction de la partie du parenchyme infiltrée, nécrobiose des éléments qui subissent la dégénérescence granulo-graisseuse et sont finalement résorbés.

Les phénomènes réactionnels aboutissent à la formation d'une cicatrice fibreuse souvent colorée d'une façon persistante par les cristaux d'hématoïdine qui demeurent intacts dans son épaisseur.

Au lieu d'une cicatrice le foyer hémorragique peut donner naissance à un kyste ou plus exceptionnellement à un abcès. D'autres fois encore on observe l'infiltration calcaire.

INFARCTUS

Toutes les fois que dans une partie de l'organisme il se produit un arrêt total et permanent de la circulation, le territoire ainsi privé de l'apport du sang est frappé de mort et devient le siège d'une série de transformations. Si ces transformations s'opèrent sans adjonction de germes, on dit qu'il y a infarctus.

Pour qu'un infarctus puisse se réaliser plusieurs conditions sont nécessaires. Il faut qu'il y ait arrêt total du cours du sang, car s'il y a seulement ralentissement ou obstacle à la circulation la nécrobiose ne se produit pas. Il faut encore que cet arrêt soit permanent. Cohnheim a démontré, en effet, que pour les tissus les plus fragiles la mort ne survient que deux heures après la suspension de l'apport nutritif. Il faut, enfin, qu'aucun germe pathogène ou saprophyte ne parvienne au foyer, ainsi frappé de mort, car il se produirait ou un abcès ou un foyer gangreneux et non un infarctus.

La nécrose aseptique par arrêt circulatoire, telle est actuellement la conception de l'infarctus.

Autrefois, sous ce nom, on a désigné des produits morbides très différents, les polypes utérins par exemple, ou encore les infiltrations hémorragiques des parenchymes. Laënnec appelait infarctus hémoptoïque les lésions de l'apoplexie pulmonaire et sous l'autorité de ce grand nom l'appellation a été conservée. On dit encore infarctus uratique pour désigner les dépôts d'acide urique formés dans le rein [1].

Virchow, au contraire, réservait le nom d'infarctus aux seules lésions produites par l'embolie.

L'embolie est, en effet, la cause la plus fréquente d'obstruction artérielle et par suite d'infarctus; mais toute autre cause capable d'arrêter l'apport du sang dans un territoire vasculaire est capable aussi de provoquer la formation d'un infarctus et la thrombose doit être rangée à côté de l'embolie comme se trouvant le plus généralement à l'origine de tout infarctus.

Toute thrombose ou toute embolie n'a pas cependant pour conséquence

[1] Voy. *Concrétions*.

fatale la mort du territoire artériel correspondant. Si l'artère obstruée est de petit calibre, le sang parviendra aux cellules par une voie détournée et les collatérales suffiront à assurer l'arrivée du liquide nutritif. Pour que l'arrêt du sang soit complet, il faut que toutes les artères se rendant au même territoire soient obstruées à la fois, c'est-à-dire qu'il y ait embolies multiples, ce qui peut se réaliser, mais ce qui ne se voit qu'exceptionnellement. Aussi dans toutes les régions où le réseau artériel est richement développé, où de larges et de nombreuses anastomoses assurent l'irrigation sanguine, les infarctus sont-ils rares.

Mais il est des organes où la distribution artérielle se fait suivant un type particulier, où les artères sont terminales, d'après l'expression de Conheim, et où les anastomoses sont sinon tout à fait absentes, du moins peu nombreuses et de petit volume. Cette disposition anatomique a pour résultat qu'une seule artère distribue tout le sang à un territoire donné et l'on comprend facilement que, si ce tronc vasculaire vient à être obstrué, toute la région correspondante, privée du liquide nourricier, se mortifiera et que l'infarctus sera réalisé. C'est dans les organes où existent des artères terminales (cerveau, rate, rein, rétine, poumon), qu'on observe le plus souvent les infarctus, d'autant plus que ce sont des organes profondément situés et que, si l'embolie n'apporte pas avec elle le germe infectieux, les foyers sont plus à l'abri des contaminations microbiennes.

La disposition anatomique explique aussi pourquoi les infarctus affectent la forme d'un cône à base périphérique et à sommet dirigé vers le centre de l'organe; ils reproduisent la forme même du territoire artériel annihilé : Le sommet correspond au point où s'est arrêté l'embolus et la base fait saillie à la surface de l'organe.

Un double phénomène va résulter de l'obstruction artérielle. C'est tout d'abord l'anémie de la région ainsi privée de l'apport sanguin, mais cette anémie est de courte durée et bientôt elle fait place à une congestion intense avec diapédèse et infiltration hémorragique des tissus. Le mécanisme de cette hémorragie a reçu des interprétations différentes. Virchow et Rokitansky pensaient que le sang ne pénétrant plus dans le vaisseau, ne pouvant plus, par conséquent, s'écouler dans sa direction ordinaire, refluait vers les voies de dérivation les plus proches et en s'accumulant déterminait dans les régions périphériques de l'infarctus une fluxion collatérale qui pouvait aller jusqu'à l'hémorragie. Pour M. Ranvier il y aurait rupture du vaisseau thrombosé et infiltration du sang le long de la gaine périvasculaire. On admet aujourd'hui avec Cohnheim que l'hémorragie se fait par diapédèse et non par rupture d'un vaisseau. Sous l'influence de la vis a tergo il se produirait un reflux des veines vers les capillaires qui se distendraient et laisseraient transsuder les globules sanguins. L'infarctus hémorragique présente une forme conique, il se tuméfie et prend une coloration rouge violacée, plus accentuée à la périphérie; c'est le premier stade de l'infarctus, l'infarctus rouge. Au

microscope on reconnait qu'il est constitué par le tissu de l'organe et par le sang coagulé. Les éléments les plus délicats, tels que le tissu nerveux, les épithéliums rénaux, sont les premiers atteints. Ils s'atrophient, mais conservent encore leurs formes et sont reconnaissables au microscope; le protoplasma se coagule et ensuite se résout en granulations ou en masses hyalines.

Le sang subit les modifications que nous avons vues dans les foyers hémorragiques. Les capillaires sont remplis par les granulations graisseuses et pigmentaires résultant de la destruction des globules sanguins. Le tissu conjonctif, les os, les cartilages sont épargnés pendant longtemps et se trouvent presque intacts dans les foyers nécrosés.

A la périphérie, les vaisseaux perméables appartenant aux territoires vasculaires voisins sont largement dilatés et apparaissent distendus par le sang. Le sang même a pu, en certains points, sortir des vaisseaux et former de petits foyers d'hémorragie interstitielle. Les globules blancs infiltrent le tissu conjonctif. Les éléments cellulaires sont en état de dégénérescence graisseuse. En même temps on constate l'existence d'un tissu conjonctif et de vaisseaux de nouvelle formation qui pénètrent dans l'intérieur de l'infarctus, tandis que les capsules d'enveloppe s'épaississent. L'infarctus passe par différentes phases. La coloration rouge du début s'atténue, l'infarctus prend une teinte jaunâtre; sa consistance augmente. A l'infarctus rouge a succédé l'infarctus jaune qui lui-même se transforme en se ramollissant. A cette troisième période les parties centrales subissent les premières la liquéfaction et le travail de destruction s'étend à toutes les parties nécrosées en même temps que la région d'abord tuméfiée se rétracte au point de former une dépression à la surface de l'organe.

L'infarctus ramolli peut être résorbé et disparaître complètement, laissant à sa place un tissu cicatriciel étoilé, seul vestige de l'infarctus guéri. Il peut aussi donner naissance à un kyste ou encore s'incruster de sels calcaires. En résumé, l'infarctus subit les mêmes transformations que le foyer hémorragique.

Les mêmes modes de terminaison (résorption, liquéfaction, putréfaction) s'observent à la suite de la caséification de l'infarctus.

CONCRÉTIONS

Sous le nom de concrétions on désigne des masses solides de nouvelle formation, organisées ou non, qui se développent dans l'intimité des tissus ou qui se produisent dans les canaux excréteurs des glandes. De cette définition résulte une division rationnelle des concrétions en concrétions proprement dites ou concrétions interstitielles et concrétions calculeuses ou calculs.

[P. LE NOIR.]

CONCRÉTIONS INTERSTITIELLES

Les concrétions interstitielles résultent du dépôt dans les tissus de matières calcaires (calcification) ou d'acide urique (infiltration uratique).

CALCIFICATION

L'infiltration calcaire, encore appelée calcification, pétrification, a été longtemps confondue avec l'ossification. Elle s'en distingue cependant par plusieurs caractères. Dans les concrétions calcaires, en effet, on ne constate au microscope ni la formation d'ostéoplastes, ni la disposition régulière du tissu osseux, et l'analyse chimique ne montre aucun rapport défini entre les sels de chaux et la substance albuminoïde infiltrée, comme cela existe pour le tissu osseux.

La calcification peut être un phénomène physiologique. Dans le cartilage on l'observe au début de l'ossification. Le thymus, le plexus choroïde chez l'adulte, les méninges chez le vieillard peuvent être, en dehors de tout processus morbide, le siège d'infiltration calcaire.

A l'état pathologique les calcifications peuvent se produire dans presque tous les tissus.

Nous allons brièvement résumer d'après M. Talamon [1] les circonstances dans lesquelles on observe le plus fréquemment l'infiltration calcaire.

Les cartilages peuvent être envahis par la calcification, mais, comme ils présentent souvent aussi une ossification anomale, la distinction entre les deux phénomènes offre de grandes difficultés. C'est en particulier à l'occasion des altérations séniles des cartilages que la question a été soulevée. Ce que nous savons de l'état de la nutrition chez le vieillard doit nous faire penser que dans ce cas il s'agit plutôt de calcification que d'ossification. C'est également la pétrification qu'il convient d'invoquer pour expliquer les altérations séniles des surfaces articulaires.

Bichat pensait que le tissu cellulaire est rarement le siège d'incrustation calcaire dans la vieillesse. Pour certains auteurs au contraire, l'infiltration du tissu conjonctif par les sels de chaux serait assez fréquente. M. Talamon pense qu'elle est toujours précédée d'une modification du tissu conjonctif qui se transforme en un tissu fibroïde à substance fondamentale amorphe avec cellules plates disséminées et auquel il assigne les caractères suivants : existence d'une substance amorphe abondante, disposition stratifiée, absence de vaisseaux.

Cette même structure se retrouverait dans toutes les régions infiltrées de sels calcaires (plaques calcaires des séreuses, bourses muqueuses sous-

[1] TALAMON, Sur la calcification. *Revue mensuelle de médecine et de chirurgie*, 1877.

cutanées calcifiées, corps étrangers articulaires, plaques scléreuses de l'athérome).

Les séreuses sont souvent le siège de plaques calcaires. Le péricarde, la plèvre, le péritoine, surtout autour de la rate, la tunique vaginale présentent des plaques ossiformes qui dans certains cas peuvent atteindre une grande épaisseur. La séreuse ou le tissu cellulaire sous-séreux peuvent leur donner naissance. Les parois de la vésicule biliaire sont parfois calcifiées chez le vieillard. Les bourses muqueuses sous-cutanées sont comme les séreuses susceptibles de subir la même transformation.

Les corps étrangers organiques des séreuses ont également une grande tendance à s'infiltrer de sels calcaires : tels sont notamment les corpuscules de Pacchioni qui sont toujours calcifiés chez le vieillard. C'est là une loi générale que nous aurons souvent l'occasion de signaler à propos des différentes concrétions calculeuses; mais il est un cas particulier qui offre quelque intérêt. C'est l'incrustation du fœtus dans le cas de grossesse extra-utérine. Le fœtus peut être calcifié en partie ou en totalité par suite du dépôt de sels calcaires dans l'intimité même des tissus. Il peut se faire, au contraire, que la pétrification se soit seulement effectuée dans les enveloppes et que le fœtus soit complètement épargné par l'incrustation.

Le système vasculaire est fréquemment le siège de dépôts calcaires. Les artères athéromateuses présentent de pareilles lésions soit au niveau des plaques ossiformes soit dans les foyers athéromateux. L'endocarde, les valvules épaissies subissent également la pétrification. Ce dépôt de sels calcaires se fait uniquement dans la couche sous-endothéliale de la tunique interne contrairement à l'opinion de Virchow qui admettait que la membrane moyenne participait souvent au même phénomène d'incrustation.

Les veines même variqueuses subissent rarement la dégénérescence calcaire au moins sur une large étendue, mais elles renferment souvent des globes calcaires ou phlébolithes. On a attribué à ces concrétions veineuses des origines différentes : on a cru d'abord qu'elles se formaient en dehors des vaisseaux et qu'elles pénétraient ensuite dans sa lumière. Pour certains auteurs (Andral, Lebert) elles prendraient naissance dans l'une des couches de la paroi vasculaire. Rokitanski, dont l'opinion a été généralement acceptée, pense que les phlébolithes ne sont autre chose que des caillots sanguins calcifiés.

Le tissu fibreux, le tissu musculaire sont généralement à l'abri des dépôts calcaires; on y observe plus fréquemment des productions osseuses.

Le tissu nerveux paraît également réfractaire à la calcification. Les cas de dégénérescence calcaire du cerveau ou de la moelle rapportés par Virchow, par Förster, par Roth sont cités par M. Talamon à titre d'exceptions. L'on observe cependant de petites concrétions calcaires dites concrétions sablées dans la glande pinéale et quelquefois aussi dans la glande pituitaire.

Les concrétions interstitielles sont fréquentes dans les organes. Lais-

[P. LE NOIR.]

sant pour le moment de côté tout ce qui a trait à la formation des calculs proprement dits, nous ne nous occuperons que des dépôts qui se développent dans l'intimité même des parenchymes.

L'appareil pulmonaire est le plus souvent atteint par la calcification et il peut l'être dans ses différentes parties. Il peut y avoir production de calculs dans la cavité même des bronches (voir *Calculs du poumon*). Les parois bronchiques, les ganglions lymphatiques, le tissu pulmonaire sont également le siège de dépôts calcaires. Seule l'incrustation du tissu pulmonaire nous intéresse ici. Ces dépôts se font dans trois conditions différentes : sans qu'il y ait altération apparente des tissus (Poulallion), à la suite d'une lésion pulmonaire (tubercules, infarctus, pneumonie chronique), à la suite des tumeurs ou des kystes du poumon. D'après M. Talamon il y aurait toujours une altération préalable du parenchyme pulmonaire. En dehors de la tuberculose, où la calcification constitue une des variétés de phtisie admise par Bayle, la phtisie calculeuse, et où le dépôt de matières calcaires est souvent un processus de guérison, l'incrustation s'observe surtout chez le vieillard où elle accompagnerait les lésions de pneumonies chroniques si communes dans l'âge avancé (Talamon).

La glande thyroïde, le thymus, la mamelle, les ovaires, les testicules doivent être cités parmi les organes susceptibles de se calcifier. Dans le rein, il se fait fréquemment chez le vieillard des dépôts de carbonate et de phosphate de chaux au niveau des canalicules urinaires (infarctus calcaire).

Les différentes parties constituantes de l'œil, le corps vitré, le cristallin notamment, s'incrustent parfois des mêmes sels.

Signalons encore les dépôts calcaires qui se font dans les villosités choriales du placenta.

Les différentes tumeurs subissent la pétrification, mais dans des conditions de fréquence variables. M. Talamon fait remarquer que d'une façon générale les tumeurs à évolution rapide, telles que les sarcomes, les carcinomes, les épithéliomes, sont rarement le siège de l'infiltration calcaire, tandis que les fibromes, en particulier les fibromes utérins, les enchondromes, les lipomes, dont l'évolution est lente, ont une plus grande tendance à la calcification. La lenteur d'évolution des psammomes (sarcomes angiolithiques de Cornil et Ranvier) explique qu'on y constate d'une façon presque constante la présence de dépôts calcaires. Les kystes, en particulier les kystes hydatiques, présentent souvent une incrustation partielle de leur paroi; le contenu lui-même peut subir la transformation calcaire.

Les dépôts calcaires s'observent chez les animaux, chez les herbivores notamment, et constituent même chez certains une affection spéciale (pommelière de la vache).

Les concrétions calcaires interstitielles sont formées de carbonate de chaux et de phosphate tribasique de chaux associés en quantités inégales.

Les dépôts calcaires présentent des réactions chimiques qui permettent de les reconnaître aisément : mis en présence d'un acide, ils se dissolvent avec dégagement d'acide carbonique dû à la décomposition du carbonate. L'acide sulfurique provoque en outre la formation de très fins cristaux de sulfate de chaux. Après l'action des acides et la dissolution des sels de chaux, on constate la présence d'une matière albuminoïde qui entre également dans la constitution de la granulation calcaire. Les autres réactifs chimiques sont sans action sur eux, notamment l'éther dans lequel ils sont insolubles, caractère qui peut servir à les distinguer des granulations graisseuses.

Les tissus peuvent être incomplètement calcifiés ou infiltrés dans leur totalité (pétrification).

Dans le premier cas, d'une coloration blanchâtre, ils sont plus résistants qu'à l'état normal et quelquefois tout à fait opaques. S'il y a pétrification véritable, la dureté est grande, mais les tissus ont conservé une certaine transparence.

Au microscope on constate le plus souvent la présence de petites granulations isolées, arrondies ou anguleuses, fortement réfringentes, disposées en zones concentriques ou sans distribution régulière.

La calcification débute par la substance fondamentale péri-cellulaire et ce n'est que tardivement que les cellules sont envahies par le dépôt de corpuscules brillants qui transforme leur protoplasma en une substance homogène dans laquelle il devient difficile de reconnaître le noyau.

Quelles sont les causes qui président à la calcification? Remarquons d'abord que la chaux entre normalement dans la constitution de tous les tissus (à l'exception du tissu élastique) et de toutes les humeurs. C'est presque exclusivement à l'état de phosphates et de carbonates que les sels calciques se trouvent dans l'économie, la proportion des carbonates étant de beaucoup inférieure à celle des phosphates.

L'acide phosphorique forme avec la chaux deux combinaisons, le phosphate neutre et le phosphate acide de chaux. Ce dernier seul est naturellement soluble dans l'eau; le second peut le devenir s'il est combiné à certaines matières protéiques ou encore grâce à la présence d'acide carbonique, d'acides organiques, ou de chlorure de sodium. Quant au carbonate de chaux il est insoluble et ne se dissout qu'en passant à l'état de bicarbonate.

Introduits par l'alimentation et les boissons, les sels de chaux sont éliminés par les urines ou par l'intestin. Les matières calcaires existent donc dans les différents plasmas et les tissus sont, même à l'état normal, constamment imprégnés de liquides contenant en dissolution une plus ou moins grande quantité de sels de chaux. Mais pour qu'il y ait calcification, c'est-à-dire dépôt de sels calcaires, il faut que certaines conditions soient réalisées. On peut supposer trois circonstances différentes : ou les matières maintenues en dissolution augmentant, il y aura à un moment sursaturation et précipitation de l'excès de sels; ou les qualités du dissol-

vant venant à être modifiées, les sels calcaires ne pourront plus être maintenus à l'état soluble; ou encore il se produira des corps insolubles soit du fait de la décomposition de substances solubles, soit par la combinaison avec la chaux d'un corps capable de former un sel insoluble.

Telles sont les conditions physico-chimiques qui peuvent, seules ou associées, donner naissance à des dépôts calcaires.

Si nous reprenons chacune de ces conditions, nous verrons qu'à chacune d'elles se rattache une des théories qui ont été proposées pour expliquer la production des dépôts calcaires.

L'augmentation de la richesse des humeurs en sels calcaires peut résulter de différentes circonstances. L'alimentation d'après Neubauer, Riesell, Sobarow, Quincke, Rumpf (15e Congrès allemand de médecine interne), exagérerait la proportion de la chaux contenue dans l'urine. Les affections du système osseux qui s'accompagnent d'une décalcification interne, telles que la carie ou le cancer des os, mettent en liberté des sels terreux; la tuberculose, la vieillesse s'accompagnent également d'une richesse exagérée des humeurs en sels de chaux. La rétention des sels terreux par défaut d'émonction aura le même résultat que l'excès de désassimilation, c'est-à-dire l'accumulation de la chaux dans les humeurs et la réalisation d'une véritable diathèse calcaire. Cette hypothèse fut émise pour la première fois par Lobstein, soutenue par Virchow[1] et acceptée par M. Talamon qui admet l'existence de trois variétés de dyscrasie calcaire : une dyscrasie physiologique (vieillesse), une dyscrasie métastatique (lésions osseuses) et une dyscrasie calcaire proprement dite (arthrite déformante).

La deuxième des circonstances que nous avons envisagées, c'est-à-dire les modifications qui se produisent dans la composition du dissolvant, a été indiquée à titre d'hypothèse par Cruveilhier, et l'on conçoit, en effet, que la diminution de la teneur du sang en acide carbonique, en chlorure de sodium, l'augmentation de son alcalinité puissent déterminer le dépôt de la chaux. On a cru pouvoir expliquer ainsi la fréquence des incrustations artérielles et la rareté de la même lésion dans les veines, ces dernières étant en contact avec un sang plus riche en acide carbonique que celui qui circule dans le réseau artériel. Cohnheim fait cependant remarquer que l'intégrité des artères pulmonaires vis-à-vis de la calcification est en opposition avec cette manière de voir puisque le sang qui les parcourt est le moins chargé d'acide carbonique.

Quant à la production de composés calcaires insolubles elle a été également invoquée; Dumas (de Montpellier) considérait la destruction de la gélatine, de l'albumine et de tous les principes avec lesquels les sels de chaux se trouvent combinés dans chaque tissu, comme l'un des facteurs

(1) Virchow, admettait l'existence de véritables métastases calcaires lorsque le tissu osseux subit une décalcification exagérée et il insistait en outre sur la nécessité des lésions rénales pour que la calcification pût avoir lieu.

de la calcification; mais il avait soin d'ajouter : « C'est toujours en dernier résultat à l'excès des substances salino-calcaires qu'il faut attribuer la conversion des organes en cartilage et en os. » (*Journal gén. de méd.*, t. XXIII. Aperçu physiologique sur les transformations des organes.)

D'après certains auteurs (Diakonow, Weber, Wagner), il se formerait des composés insolubles soit par saponification des matières grasses dans les régions atteintes de dégénérescence soit par la combinaison d'acides gras avec la chaux, soit encore par destruction de la myéline ou de la lécithine et mise en liberté d'acide phosphorique.

Le rôle de la lécithine serait plus complexe d'après M. Chabrié [1]. Cette substance, jouant vis-à-vis de l'acide carbonique le rôle d'une base faible, fixe cet acide et provoque l'insolubilité du phosphate et du carbonate de chaux.

Telles sont les lois générales qui paraissent présider à la calcification, mais il faut encore exposer les raisons particulières qui expliquent le dépôt de matières calcaires en certains points de l'organisme. Quelles sont les causes de ces localisations?

Remarquons d'abord que c'est dans les parties où la vitalité est la moins active que se fait le dépôt calcaire. Dans le cartilage, dans le cristallin, d'après Robin, l'incrustation peut se faire sans altération préalable du tissu : partout ailleurs la dégénérescence granulo-graisseuse ou la formation d'un tissu fibroïde spécial (Talamon) a précédé le dépôt de sels calcaires. Aussi est-ce avec raison que Gubler avait pu dire : « La calcification est un dépôt formé par les liquides séreux traversant des tissus nécrobiosés ».

Sur le mécanisme même de cette précipitation des sels de chaux, il n'est possible que de faire des hypothèses. On peut admettre que c'est uniquement dans ces points préalablement altérés que se trouvent réunies les conditions que nous avons passées en revue.

Il est cependant une remarque qui, croyons-nous, permettrait de faire rentrer la calcification dans une loi générale. On sait que certains pigments se fixent tout d'abord dans les tissus doués de la plus faible vitalité; Charrin et Carnot [2] ont montré que les poisons minéraux (le plomb) s'accumulent volontiers dans les tissus préalablement altérés. L'organisme paraît donc avoir une tendance à se débarrasser des produits nocifs ou inutiles dans les tissus où la nutrition est la moins active. Les sels de chaux ne feraient pas exception à la règle générale; s'ils sont en excès dans le sang, ils s'accumulent dans les cellules atteintes de nécrobiose ou dans celles dont la vitalité est affaiblie et ils s'y déposent à l'état insoluble.

[1] Chabrié, Les phénomènes chimiques de l'ossification.
[2] Charrin et Carnot, Acad. des Sciences, août 1894.

[P. LE NOIR.]

INFILTRATION URATIQUE

L'acide urique peut se déposer dans les tissus, physiologiquement chez l'enfant nouveau-né au niveau du rein, pathologiquement sous l'influence de la goutte ou de l'intoxication saturnine. La nature uratique des concrétions goutteuses a été établie par les analyses de Tennant et Pearson, de Fourcroy et Wollaston, de Vauquelin, de Laugier, de Wurzer, de Lehmann.

Le dépôt se fait sous forme d'urate de soude, plus rarement d'urate de magnésie, d'urate de chaux ou d'ammoniaque; il se reconnaît par ses caractères histologiques et par ses propriétés chimiques. Au microscope on constate la présence de granulations tantôt très fines, tantôt globuleuses, ou encore on voit de fines aiguilles cristallines (cristaux lancéolés ou rhomboïdaux d'urate de soude).

Certaines réactions chimiques permettent de reconnaître ces concrétions.

Traités par un acide, les urates se décomposent et l'acide urique se précipite à l'état de cristaux rhomboédriques ou de lames hexagonales. Cette réaction se fait sans dégagement de bulles gazeuses, caractère qui les distinguent des amas de carbonate de chaux.

Enfin ces concrétions donnent la réaction spéciale de la murexide. Rappelons en quoi consiste cette réaction : si l'acide urique ou les urates sont traités par l'acide nitrique et soumis à l'action de la chaleur, ils se dissolvent et, après évaporation, l'on obtient un résidu de couleur rouge. Sous l'influence de l'ammoniaque la coloration devient pourpre.

Les urates entrent dans la composition de ces concrétions pour un tiers ou pour la moitié; ils s'y sont associés à l'acide urique, au chlorure de sodium, au phosphate de chaux et à une assez grande quantité de matière organique. On y a signalé la présence d'oxalate de chaux.

L'infarctus uratique des nouveau-nés ne s'observe que chez les enfants qui ont succombé du deuxième au quatorzième jour après la naissance. L'urate d'ammoniaque et de soude forment dans les tubes collecteurs, au niveau des papilles, des cylindres granuleux qui apparaissent dans les pyramides sous forme de stries jaunes.

Chez les goutteux l'acide urique infiltre le cartilage, les os, les synoviales, les tendons, les reins ; dans la peau il constitue les tophus. Exceptionnellement on a décrit des dépôts uratiques sur l'endocarde, sur les tuniques artérielles ou veineuses, dans les bronches, les méninges, l'intestin. Les lésions articulaires sont les plus intéressantes à étudier et fournissent les renseignements les plus instructifs sur le mode de développement de l'incrustation uratique. Le dépôt s'effectue d'abord au centre du cartilage diarthrodial et il y demeure prédominant; plus tard les ligaments intra-articulaires, les tendons périarticulaires sont successi-

vement infiltrés. Le tissu osseux, le tissu musculaire sont généralement indemnes.

Il paraît donc que, suivant la remarque de Le Gendre, le dépôt de sels uratiques se fait de préférence dans les régions où la circulation est la moins active; caractère qui permettrait de rapprocher, comme le fait M. Lancereaux, l'infiltration uratique de l'infiltration calcaire.

Cependant constatons que l'acide urique envahit d'abord les cellules et ne se dépose que secondairement dans la substance fondamentale. MM. Cornil et Ranvier pensent que les cellules jouent un rôle actif et qu'il ne s'agirait pas d'un simple dépôt de sels uratiques sans modification de la cellule, comme le voulait Garrod et comme l'admettait Charcot. Ebstein va plus loin et décrit sous le nom de stade nécrotisant une altération des tissus qui précéderait l'apparition des sels uratiques ; ce dépôt se produirait indifféremment dans la substance fondamentale et dans les cellules.

La nécrobiose jouerait même, d'après cet auteur, un rôle des plus importants dans la détermination de l'infiltration uratique. Les tissus nécrobiosés présenteraient, comme Ebstein a pu le constater, une réaction acide; l'urate de soude dissous dans les humeurs, mis en présence d'un milieu acide, se transformerait en urate acide de soude insoluble.

Tous les auteurs sont d'accord aujourd'hui pour reconnaître que les altérations que l'on observe au début de l'arthrite goutteuse ne sont pas de nature inflammatoire, comme on l'avait admis autrefois, et que l'inflammation, bien loin de provoquer la précipitation de l'acide urique, n'est que le résultat de l'irritation produite dans les tissus par la présence du dépôt. La façon dont se fait l'infiltration uratique des tissus est donc encore incomplètement élucidée. Quant aux conditions générales qui président au développement des dépôts goutteux, elles se rattachent à la pathogénie de la goutte et seront discutées ailleurs.

Rappelons seulement que l'on peut expérimentalement provoquer chez certains animaux (oiseaux) des précipitations uratiques dans les tissus en liant les uretères et que spontanément des dépôts d'acide urique s'observent parfois chez les oiseaux et chez les reptiles.

CALCULS

La précipitation de matières solides et par suite la production des calculs peut se faire dans presque tous les conduits naturels des glandes, dans toutes les cavités normales ou accidentelles de l'organisme.

L'appareil digestif et l'appareil génito-urinaire fournissent le plus grand nombre de ces concrétions. Il y a des calculs salivaires, amygdaliens, pancréatiques, biliaires, intestinaux; il y a des calculs rénaux, vésicaux, uréthraux, préputiaux, vaginaux.

[*P. LE NOIR.*]

Le nez, les oreilles peuvent être également le siège de dépôts calculeux. Les concrétions qui ont été signalées dans les glandes mammaires, les voies lacrymales ou les glandes sébacées sont beaucoup plus rares. Le poumon renferme également parfois des masses calcaires que l'on est en droit d'assimiler aux calculs.

Les concrétions urinaires, les calculs biliaires et les calculs salivaires, auxquels il faut joindre le tartre dentaire, sont les plus fréquents de tous, ils offrent le plus d'intérêt et c'est à leur étude que nous nous attacherons surtout.

Calculs urinaires. — Les calculs qui se développent dans les voies urinaires sont toujours formés par le dépôt des éléments physiologiques ou pathologiques de l'urine. Ils présentent une grande diversité d'aspect et de composition chimique.

Ces concrétions peuvent se rencontrer dans un point quelconque de l'appareil urinaire, soit qu'elles y aient pris naissance, soit qu'elles y aient été apportées : aussi leur siège ne peut-il servir de base à une classification rationnelle et il est préférable de faire une étude d'ensemble de ces concrétions quelle que soit leur localisation, et de passer en revue leurs caractères physiques, leur constitution chimique, leur mode de formation ou d'accroissement.

Le volume des dépôts urinaires est extrêmement variable ; depuis le sable le plus fin jusqu'aux pierres les plus volumineuses de la vessie, toutes les transitions ont été observées. Civiale avait proposé une classification uniquement fondée sur le volume, et, sous les noms de sables, gravelle, graviers, calculs, pierres, il désignait les diverses variétés de dépôts lithiasiques de l'appareil urinaire. Cette division, qui a l'avantage de répondre à l'observation clinique, mérite d'être conservée, mais on peut la simplifier.

Les sables et la gravelle doivent être réunis en une même classe dans laquelle on rangera toutes les concrétions d'un calibre inférieur à celui des voies urinaires, celles qui sont facilement éliminées sans provoquer aucun symptôme douloureux. Une deuxième classe comprendra les graviers dont le volume est un peu supérieur et dont l'élimination provoque la colique néphrétique. En dernier lieu sous le nom de calculs on désignera toutes les concrétions que leurs dimensions retiennent dans les cavités urinaires.

Les sables urinaires se forment principalement dans le rein où ils s'accumulent parfois pour constituer les infarctus uratiques. Charriés par l'urine, ils sont entraînés au dehors au moment de la miction. Composés d'acide urique ou d'urates, ils forment une véritable poussière de couleur rouge brique.

Les graviers ont principalement pour lieu d'origine le calice et les bassinets. Parfois très nombreux, ils sont constitués presque exclusivement d'une substance unique, généralement d'acide urique ou d'urates, plus rarement d'oxalate. Les premiers sont rouges, les seconds grisâtres ;

les graviers blancs que l'on observe quelquefois sont formés de phosphate de chaux.

Les calculs proprement dits prennent naissance dans les différents segments de l'appareil urinaire; mais le bassinet et la vessie sont leur siège le plus habituel, et l'on y trouve un ou plusieurs calculs. Dans le rein ils sont souvent multiples (dans la moitié des cas) et l'on a pu en compter jusqu'à 200 (Morris); dans la vessie leur nombre peut être considérable, au moins chez l'adulte où il peut dépasser 500, tandis que chez l'enfant il n'y a généralement qu'un seul calcul.

Le volume est également variable et d'ordinaire en raison inverse du nombre; on a vu des calculs remplir toute la cavité qu'ils occupent; leurs dimensions dans le rein ne dépassent pas souvent celles d'une bille; dans la vessie ils ont en moyenne 4 à 5 centimètres de long et parfois atteignent le volume d'une orange.

Le poids est en rapport avec le volume et avec la nature de la substance constituante : 20 à 40 grammes est le poids moyen des calculs urinaires. On a observé des calculs de 1015 grammes (cas cité par Le Dentu) de 5 livres (cas de Pohl) dans le rein, de 1596 grammes dans la vessie.

La forme des calculs rénaux est le plus souvent irrégulière; allongés ou oblongs, il n'est pas rare qu'ils présentent des facettes comme les calculs biliaires. Leur surface est rugueuse; les gros calculs se sont pour ainsi dire moulés sur la cavité du bassinet qu'ils remplissent plus ou moins complètement. Ils émettent parfois des prolongements, ce qui a permis de les comparer aux branches du corail (calculs coralliformes de Leroy d'Etiolles) [1]. Dans la vessie ils sont généralement de forme arrondie ou ovoïde.

Les concrétions que l'on rencontre dans l'urèthre y ont rarement pris naissance; parties des voies urinaires supérieures, elles ont été arrêtées dans le canal. Celles qui se sont formées sur place affectent des formes variables; elles sont arrondies ou aplaties, quelquefois étranglées en leur milieu suivant le point où elles se sont développées, quelquefois aussi elles constituent un véritable anneau.

La coloration des calculs est moins caractéristique que celle des graviers, elle est jaune rouge pour les calculs uriques et oxaliques, blanche ou grisâtre pour les phosphatiques. Exceptionnellement on a observé des calculs de couleur verte, rose ou bleue.

Graviers et calculs ont une consistance en rapport avec leur composition chimique; ceux qui sont formés d'acide oxalique sont très durs; durs également sont les calculs uriques; les concrétions phosphatiques ou celles formées de carbonate de chaux sont bien moins résistantes et parfois assez friables pour être écrasées sous le doigt.

Si l'on sectionne un assez grand nombre de calculs on constate que pour la plupart d'entre eux la constitution est homogène, tandis que pour

[1] Leroy d'Étiolles, Traité pratique de la gravelle, 1865.

les autres le centre diffère de la périphérie; c'est-à-dire qu'il y a comme dans un fruit un noyau et une écorce. On observe même parfois plusieurs noyaux pour un seul calcul.

Le noyau est d'ordinaire formé d'acide urique, d'urates ou bien d'oxalate de chaux; quelquefois un caillot sanguin ou fibrineux, un corps étranger quelconque (os, graisse, parasite) occupe le centre de la concrétion. Les corps étrangers introduits dans la vessie sont aussi fréquemment l'occasion de dépôts calcaires.

L'écorce, plus friable que le noyau duquel elle se laisse même parfois facilement détacher, est tantôt homogène, tantôt constituée par plusieurs couches de nature différente formant ainsi de véritables stratifications et indiquant que le calcul résulte de dépôts successifs.

Il n'est pas rare de trouver dans la substance même du calcul, soit au centre soit à la périphérie, des cavités sur l'origine desquelles on a émis plusieurs hypothèses. Tandis que la majorité des auteurs admet qu'il y a eu résorption de dépôts organiques inclus dans la matière minérale, Esbach invoque un autre mécanisme et croit que l'urine, agissant à travers les couches les plus superficielles, amène la résorption des sels calcaires. On a signalé encore l'existence de calculs creux (Civiale, Bégouin) (1), qui paraissent résulter du dépôt successif de couches calcaires sur la paroi du bassinet, les parties les plus anciennes se trouvant, dans ce cas, tout à fait à la périphérie contrairement à ce qui se passe d'ordinaire.

A ne considérer strictement que les résultats de l'analyse chimique on pourrait dire que les calculs urinaires contiennent toujours plusieurs substances, mais comme il arrive que dans certains cas un des éléments prédomine au point de constituer la presque totalité du calcul, et que dans d'autres circonstances plusieurs éléments participent à sa constitution chacun pour une part importante, il est légitime de maintenir la distinction établie par Fourcroy et Vauquelin (2) en calculs simples et en calculs composés ou mixtes.

Dans le rein les calculs simples sont plus nombreux que les calculs composés; la proportion est inverse pour les pierres vésicales.

Les matières qui entrent dans la composition des calculs urinaires sont par ordre de fréquence, chez l'homme : l'acide urique et les urates, le phosphate de chaux, le phosphate de magnésie, le phosphate ammoniaco-magnésien, l'oxalate de chaux, plus rarement le carbonate de chaux, la xanthine, la cystine, exceptionnellement l'indigo, la silice, le benzoate et le chlorhydrate d'ammoniaque, l'urée, les acides biliaires, la cholestérine, la fibrine, des matières grasses, du sang, du mucus. Chez le mouton la silice entre pour une grande proportion dans la composition de certains calculs urinaires (Liebner), et chez les bovidés Heller a observé des calculs

(1) Bégouin, Société de chirurgie, 5 janvier 1898.
(2) Fourcroy et Vauquelin, Mémoires de l'Institut national, 1805, t. IV.

mous formés d'une substance non déterminée associée à la magnésie (urostéolithe).

Les calculs urinaires peuvent être divisés en calculs à base d'acide urique et d'urates (la moitié des cas), à base de phosphates (le quart des cas), d'oxalate (1/9), de cystine (1/200), et enfin en calculs mixtes (1/8). Ces chiffres empruntés à la thèse de M. Dagavarian ([1]) sont le résultat de la combinaison de plusieurs statistiques (Prout, Marcet, Leroy d'Etiolles, Thompson, Bouchardat, Greenhow, Beste).

Les calculs xanthiques sont trop rares pour pouvoir entrer en ligne de compte dans ces données numériques. Quant aux calculs urostéolithiques ils sont extrêmement rares et leur mode de développement est encore mal connu.

Tous les calculs, quelle que soit leur composition chimique, auraient un élément commun. En effet Ebstein ([2]) a signalé, après Meckel et Tenon, la présence constante dans les calculs d'une matière amorphe, translucide; Ord pense que l'albumine entre toujours dans la composition des calculs. Neubauer et Vogel ([3]) ont rencontré dans les calculs de la vessie des dépôts de matières grasses; mais ce fait n'a pas été signalé par d'autres auteurs.

Posner, Chabrié ont confirmé l'existence dans les calculs d'une matière organique.

Nous allons donner maintenant un résumé des caractères physiques e chimiques de chacune des variétés de calculs que nous venons de signaler.

Calculs uriques. — Ce sont ceux que l'on observe le plus fréquemment. De volume moyen (un œuf de poule au maximum), ils sont résistants; rougeâtres à l'état frais, ils deviennent jaunes par la dessiccation. A la coupe la surface de section présente des couches alternativement colorées en gris jaunâtre et en brun et offre un aspect vaguement cristallin. Réduits en poussière, on peut les dissoudre dans une grande quantité d'eau bouillante ; la solution ainsi obtenue laisse déposer, par le refroidissement, des cristaux d'acide urique ou d'urates.

L'acide urique qui constitue ces calculs est libre ou associé au potassium, au calcium, au magnésium ou même à l'ammonium.

Calculs phosphatiques. — Ils sont formés de phosphate ammoniaco-magnésien et de phosphate de chaux, tantôt les deux sels sont associés et forment des couches alternantes, tantôt l'un des deux prédomine; enfin on peut constater dans leur composition la présence d'un peu de carbonate de chaux. Volumineux et facilement réductibles en poudre, ils sont peu denses et de coloration grisâtre ; s'ils contiennent surtout du phosphate ammoniaco-magnésien leur structure est cristalline ; ils fondent par l'action de la chaleur et dégagent de l'ammoniaque. Cependant les concrétions où prédomine le phosphate de chaux sont amorphes, infusibles et ne dégagent pas d'ammoniaque sous l'action de la chaleur.

([1]) DAGAVARIAN, *Étiologie et pathogénie des calculs urinaires*. Thèse de Paris, 1895.
([2]) EBSTEIN, *Natur und Behandlung des Harnsteines*. Wiesbaden, 1884.
([3]) NEUBAUER et VOGEL, *Analyse des Harnes*, 1867.

[P. LE NOIR.]

Calculs d'oxalate de chaux. — De forme irrégulière, leur surface offre des aspérités qui leur donnent l'aspect d'une mûre, d'où le nom de calculs mûraux qui leur a été attribué. Leur densité et leur résistance sont considérables; leur couleur, brun foncé; leur structure, cristalline; leur poussière est insoluble dans l'acide acétique, mais soluble dans les acides minéraux.

Calculs de carbonate terreux. — Le carbonate de chaux ne constitue à lui seul que rarement les calculs; il est d'habitude associé aux phosphates. On a observé chez l'homme un seul exemple de calcul de carbonate de magnésie. Chez les herbivores cette variété de concrétion est assez fréquente.

Il nous reste à signaler deux variétés de concrétions qui se rattachent à l'étude de la lithiase urinaire. Ce sont celles que l'on rencontre dans la prostate et celles qui occupent parfois la région préputiale.

Les concrétions prostatiques sont de deux sortes : les unes, que nous aurons à étudier plus loin, sont indépendantes de la sécrétion urinaire; les autres sont de véritables calculs, tantôt ils sont autochtones, tantôt ils sont venus de la vessie ou de l'urèthre et se sont engagés dans une fistule prostatique où ils sont demeurés.

Quant aux calculs préputiaux, ils résultent de la stagnation de l'urine entre le gland et le prépuce.

L'on peut enfin observer des dépôts calcaires dans les fistules, les poches ou les abcès communiquant avec les voies urinaires ou sur le trajet des plaies accidentelles ou opératoires en contact avec l'urine.

L'analyse chimique, en nous faisant connaître la multiplicité des substances qui sont susceptibles de se précipiter dans l'urine, nous laisse supposer que la production des concrétions urinaires relève de causes diverses, mais elle ne nous apprend ni comment ces calculs prennent naissance, ni comment ils s'accroissent. C'est pourtant encore à l'étude chimique qu'il a fallu demander la solution du problème en s'adressant non plus au calcul mais à l'urine dans laquelle ce calcul trouve ses éléments générateurs.

Or, dans le milieu si complexe qu'est l'urine, il suffit d'une modification légère pour qu'il y ait précipitation; les corps qui sont en dissolution sont souvent si voisins de leur point de saturation qu'il suffit d'un léger abaissement thermique pour qu'un trouble se produise. Remarquons en outre que certains composés chimiques ne sont maintenus à l'état soluble dans l'urine que grâce à la présence d'autres substances.

On conçoit donc que la précipitation se fera d'autant plus aisément que certains matériaux auront été sécrétés en excès et que le rapport nécessaire entre les différents principes constituants de l'urine sera plus près d'être rompu. En résumé c'est toujours à une modification physico-chimique du liquide urinaire qu'il faut ramener la précipitation des dépôts lithiasiques.

Mais pour qu'il y ait calcul, il ne suffit pas qu'il y ait précipitation de substances salines dans l'urine, car les sédiments ainsi formés pourraient

être charriés par l'urine et éliminés; il faut encore que le dépôt reste dans les voies urinaires et se conglomère sous forme de masse plus ou moins volumineuse.

Il y a donc deux points à élucider : 1° Quelles sont les conditions qui déterminent dans les voies urinaires la précipitation des sédiments? 2° ces conditions étant réalisées, comment le calcul se forme-t-il?

Étudions d'abord les conditions qui favorisent la précipitation des matières contenues dans l'urine, tout au moins de celles qui entrent le plus fréquemment dans la composition des calculs.

Nous avons vu que certains calculs sont constitués de phosphates calcaires associés à des quantités minimes de carbonate de chaux, on peut les réunir sous le nom de gravelle terreuse; et que d'autres calculs sont formés d'acide urique, d'acide oxalique, de xanthine, etc. Les phosphates terreux, c'est-à-dire les phosphates de magnésie et le phosphate de chaux, représentent un quart de la quantité totale de sels phosphatiques éliminés en vingt-quatre heures et dans la proportion de deux parties de phosphate de magnésie contre une partie de phosphate de chaux. Ces deux sels sont insolubles dans l'eau, mais ils sont solubles dans les acides même faibles, et restent maintenus en solution tant que l'urine est acide. Devient-elle neutre ou alcaline, les phosphates terreux se précipiteront; l'urine contient-elle des sels ammoniacaux, il se formera du phosphate ammoniaco-magnésien qui se déposera également. Toutes les fois, en effet, que la réaction acide normale de l'urine disparaît, l'urine est trouble à l'émission. Nous verrons le rôle que cette condition joue dans la production des calculs.

L'acide urique existe dans l'urine, associé aux bases alcalines avec lesquelles il forme deux séries d'urates, les urates neutres étant plus solubles que les urates acides. Les acides précipitent les urates et l'acide urique de leur solution; l'acide urique non combiné est en effet très peu soluble, il se dissout dans 1900 parties d'eau bouillante et dans 15 000 parties d'eau à 10 degrés. Si l'on ajoute un acide à une urine riche en acide urique ou en urates, l'acide urique se précipite; c'est d'ailleurs le procédé employé pour doser l'acide urique de l'urine. Il suffit même du simple refroidissement de l'urine pour amener le dépôt d'acide urique et d'urates; mais nous n'avons pas à nous occuper de cette dernière cause de précipitation qui n'intervient pas dans la formation des calculs. La solubilité de l'acide urique est favorisée par la richesse de l'urine en phosphates tribasiques; elle est diminuée par l'acidité exagérée de l'urine. Diminution des phosphates tribasiques, exagération de l'acidité seraient donc des circonstances qui prédisposent à la formation des sédiments uratiques.

L'acide oxalique existe en très minimes quantités dans l'urine, mais il peut augmenter à la suite de l'ingestion de certains aliments ou du fait d'un vice de la nutrition. L'oxalate de chaux est maintenu en dissolution grâce à la présence du phosphate de soude; il se dépose si l'acidité de l'urine diminue.

[P. LE NOIR.]

En résumé, à ne considérer que les trois plus importantes espèces de gravelle, on voit que les conditions qui le plus généralement déterminent la précipitation des matières salines sont, en outre de l'excrétion plus abondante de ces matières, soit une modification dans la réaction de l'urine, soit une diminution de la quantité des autres substances qui en facilitent la dissolution.

Passons maintenant en revue les différentes théories qui ont été proposées pour expliquer le dépôt des sédiments dans les voies urinaires.

Des théories ont été édifiées qui font intervenir la saturation de l'urine et les réactions que nous venons de rappeler. Ce sont, pourrait-on dire, des théories purement physico-chimiques.

Pour Prout, quand la quantité d'acide urique sécrétée par les reins est augmentée et la quantité d'eau diminuée, il y a précipitation uratique.

Pour Gelez, qu'il y ait seulement augmentation des sels ou qu'il y ait diminution de l'eau sécrétée, les dépôts se forment.

De même Gaudin [1] invoque, pour expliquer la précipitation de l'acide urique, l'excès de sécrétion; pour lui le dépôt des sels phosphatiques, serait dû à la diminution de l'acidité, celui des oxalates à la décomposition du phosphate de chaux par l'acide oxalique et à la formation d'un sel insoluble d'oxalate de chaux.

D'autres théories rapportent l'origine de la lithiase soit à une infection des voies urinaires, soit à un trouble morbide général.

Scherer, Marcet admettaient deux sortes de fermentation, une fermentation acide et une fermentation alcaline. Cette dernière seule a été reconnue vraie, et nous verrons son rôle dans la formation de certains calculs.

Leroy d'Étiolles reconnaissait trois grandes variétés de gravelle, la gravelle urique, la gravelle oxalique, la gravelle phosphatique ou terreuse. Durand-Fardel ne distingue que deux variétés de gravelle, la gravelle diathésique et la gravelle catarrhale. M. Bouchard (*Mal. par ralentissement de la nutrition*), admettant cette division, reconnaît également deux variétés de gravelle : l'une, la gravelle phosphatique ou terreuse, et l'autre liée à un état morbide général, c'est la gravelle urique et la gravelle oxalique, à laquelle on peut d'ailleurs rattacher des gravelles plus rarement observées, telles que la gravelle xanthique.

Étudions d'abord, avec cet auteur, les conditions qui provoquent la précipitation des phosphates. Nous avons vu que la condition nécessaire est l'alcalinisation des urines. Or cette alcalinisation peut se réaliser dans des circonstances différentes. L'urine peut être sécrétée alcaline soit en raison d'un trouble nutritif, soit par ingestion d'eaux alcalines ou de sels alcalins. Mais ce n'est pas là la raison unique de l'alcalinité urinaire. Il en est deux autres qui ont une origine locale : Lorsque les voies urinaires sont enflammées, ulcérées, lorsqu'il y a extravasation sanguine, le sang ou son plasma de réaction alcaline provoquent localement des préci-

[1] GAUDIN, Thèse de Paris, 1829.

pitations limitées de phosphates. Ainsi se forment des incrustations qui peuvent devenir le point de départ de calculs.

La dernière cause est la plus importante, c'est l'infection urinaire. En effet, sous l'influence des germes introduits dans la vessie, l'urine devient ammoniacale par décomposition de l'urée en carbonate d'ammoniaque, en même temps que les phosphates se précipitent à l'état de phosphate ammoniaco-magnésien. L'agent infectieux le plus habituellement en cause est le bacterium coli, mais il peut se faire qu'en dehors de cette infection banale des voies urinaires un germe spécifique tel que le bacille de la tuberculose (Tuffier, Le Dentu) ait le même résultat.

La gravelle urique et la gravelle oxalique doivent nous occuper maintenant. M. Bouchard, montrant les parentés morbides qui rattachent la production exagérée de l'acide urique aux maladies par ralentissement de la nutrition, a mis en évidence les conditions qui provoquent la précipitation de cet acide : augmentation de la quantité d'acide urique, concentration des urines, augmentation de leur acidité, excès de phosphates acides.

La lithiase oxalique est produite soit par une mauvaise hygiène alimentaire (ingestion d'oseille, de tomates, etc.), soit par un trouble de la nutrition.

On admet généralement une relation entre les deux lithiases, l'oxalique et l'urique.

De même, on admet une relation entre le ralentissement de la nutrition et la production exagérée de xanthine et de cystine; ces deux corps seraient des dérivés de l'acide urique. Quant aux conditions qui provoquent leur précipitation, elles sont encore obscures.

Les théories que nous venons d'exposer ont toutes en vue uniquement la production du sable urinaire et non la genèse des calculs. Comment peut-on expliquer que les sels précipités se réunissent pour former des concrétions de quelque volume?

C'est la deuxième question que nous avons posée au début de cette étude et que nous allons aborder maintenant.

L'observation clinique nous montre et l'expérimentation nous enseigne qu'un corps étranger introduit dans les voies urinaires devient facilement le centre d'un dépôt. On sait que les sondes, que les corps étrangers qui séjournent dans la vessie, sont le point de départ d'une incrustation par les sels urinaires et l'expérimentation a depuis longtemps reproduit la formation d'un calcul en introduisant dans la vessie, comme le faisait déjà Nuck, en 1723, un corps étranger qui ne tardait pas à devenir le centre d'une concrétion.

Nous savons aussi que dans les calculs il existe fréquemment des noyaux de composition différente de l'écorce, que ces noyaux sont quelquefois des corps étrangers ou des coagulums organiques, d'autres fois des concrétions uriques, oxaliques ou xanthiques. Il y a donc, d'une part, des calculs primitifs et, d'autre part, des calculs secondaires résultant de la précipitation des matières urinaires autour d'un noyau.

[P. LE NOIR.]

Voyons d'abord comment se forment ces calculs secondaires. Contrairement à l'opinion de Ruyssenaers, la présence d'un corps étranger ne suffit pas à provoquer la précipitation des éléments de l'urine. Studensky, Steinitz, P. Bert, avaient remarqué que l'introduction d'un corps étranger dans la vessie n'est pas toujours suivie de la formation d'un dépôt crétacé. M. Tuffier par des expériences répétées a établi que les corps aseptiques ne provoquaient pas la décomposition de l'urine, ni la précipitation des sels et qu'ils ne déterminaient aucune irritation locale, tandis que l'introduction d'un corps septique était suivie de décomposition et de précipitation.

La pathogénie la plus habituelle des calculs secondaires est donc actuellement élucidée et nous la résumerons ainsi : sous l'influence d'un micro-organisme introduit dans les voies urinaires, l'urine subit une altération, elle devient alcaline et des sels se précipitent. Si un corps solide existe déjà dans les cavités urinaires, il devient le centre de cette précipitation et l'origine d'un calcul. Toute cause d'alcalinisation du liquide vésical aura le même résultat.

La pathogénie des calculs primitifs a soulevé de nombreuses discussions et des théories nombreuses ont été proposées. Nous allons les passer en revue.

Pour un certain nombre d'auteurs la théorie que nous avons exposée pour expliquer la formation des calculs secondaires s'appliquerait à tous les calculs. Autrement dit, il n'y aurait pas de calculs primitifs, tous les calculs seraient secondaires.

C'est la théorie nucléaire qui suppose toujours que la précipitation s'est faite autour d'un noyau comme centre, que ce noyau ait été un corps étranger ou simplement un débris épithélial, une concrétion sanguine, fibrineuse ou graisseuse. Ultzmann, Ebstein, défendent cette théorie et tirent un argument en faveur de leur manière de voir, de ce fait que souvent l'on trouve au centre des calculs, à défaut d'un corps étranger, un dépôt de matière organique. Ils invoquent, en outre, les recherches chimiques des auteurs (Antoine de Heydé (1684), Fourcroy et Vauquelin, etc.) qui auraient toujours constaté dans les calculs une certaine quantité de matière organique.

D'ailleurs presque toutes les théories font intervenir la présence de cette matière organique dans la production des calculs.

Fourcroy, Civiale [1] et après eux Cantain [2] admettent que le mucus des voies urinaires joue le rôle d'un ciment agglutinant et « qu'il rapproche, réunit et resserre les particules acides ou salines dont la partie concrétée des calculs est principalement formée ». Robin rejette cette hypothèse et, tout en reconnaissant l'existence constante de la matière organique, il pense que les calculs se forment par juxtaposition immédiate.

Cette dernière manière de voir est, comme théorie générale, complètement abandonnée actuellement. M. Bouchard admet cependant qu'il

(1) Civiale, Traité de l'affection calculeuse. Paris, 1838.

(2) Cantain, Pat. et Ter. del. Ric. mat., vol. II. Milano, 1878.

peut, dans certaines conditions, y avoir production de calculs primitifs phosphatiques par accumulation des dépôts dans le bas-fond de la vessie ou dans quelques cellules vésicales et conglomération de ces dépôts. Mais ce fait est rare.

On tend encore à expliquer la conglomération des particules solides par la présence d'une matière organique, mais cette matière organique serait sécrétée par le rein ou la vessie sous l'influence d'une inflammation.

Présentée sous différentes formes, cette théorie a été d'abord défendue par Meckel. Meckel croyait en effet que la formation des calculs était toujours précédée d'une sécrétion spécifique de la muqueuse urinaire (catarrhe lithogène). Le produit de cette sécrétion se combinant avec l'acide oxalique et la chaux formerait des calculs d'oxalate de chaux qui secondairement se transformeraient en calculs uriques ou phosphatiques.

Différents faits plaident en faveur de cette hypothèse; les calculs se forment plus vite et plus facilement quand il y a cystite ou pyélite. Nous avons vu comment les lésions de la muqueuse peuvent amener la précipitation des sels. Le traumatisme du rein favorise la production des calculs (Rayer, Earle, Brodié, Debout d'Estrée). Cependant l'on fait remarquer avec raison que l'inflammation des voies urinaires ne s'accompagne pas toujours de calculs et qu'inversement la présence des concrétions ne provoque pas fatalement de réaction inflammatoire, qu'enfin, quand calcul et inflammation coexistent, rien ne prouve que l'inflammation ait été la première en date.

Ces objections ont leur valeur et la théorie inflammatoire telle que l'a formulée Meckel n'est plus acceptable dans son ensemble. Mais elle a été reprise et elle se présente à nous sous une autre forme.

Rainez, W. Ord, ont montré que dans les solutions de gomme les précipitations de sels ne se font pas comme dans l'urine, mais se rapprochent des formes que l'on constate dans les calculs. Ord invoque la présence dans les urines de matières colloïdes en excès : mucus, matières colorantes extractives, albumine, sang, pus, et pense que ces substances sont nécessaires à la précipitation et à l'agglomération des sables urinaires.

D'où vient cet excès de matières colloïdes? L'origine de certaines d'entre elles est facile à concevoir, tels que le sang, le pus [1], mais pour

[1] Dans les cas d'infection urinaire, de pyélite notamment, l'existence d'une matière organique est mise en évidence par une réaction spéciale que M. Bouchard nous a souvent montrée. Si l'on verse dans un tube à essai quelques centimètres cubes de l'urine infectée et si l'on ajoute à cette urine goutte à goutte 2 à 3 centimètres cubes de liqueur de Fehling on constate, quand on vient à agiter le mélange ainsi obtenu, que ce liquide est extrêmement visqueux et que les bulles d'air introduites par l'agitation restent emprisonnées dans la masse du liquide ou ne remontent que lentement à la surface.

En chauffant avec soin, de manière à ne pas provoquer l'ébullition, l'on voit se former une sorte de gelée qui paraît occuper d'abord toute la hauteur du tube, mais qui se rétracte peu à peu et ne tarde pas à se rassembler en une petite masse qui surnage à la partie supérieure du liquide et est comparable comme aspect à un crachat. Le reste du liquide apparaît alors clair et limpide tandis qu'au début l'urine était opalescente. Si avant de faire cette expérience on filtre l'urine, le liquide filtré qui généralement est encore opalescent ne contient plus de leucocytes et la réaction se produit encore mais incomparablement plus faible. Si l'urine chargée de

les autres elle est moins évidente. Les expériences d'Ebstein et Nicolaïer [1] et de Tuffier, sur lesquelles nous aurons à revenir, nous en donnent une explication. Les calculs que ces observateurs obtiennent par l'ingestion d'oxamide renferment outre le corps chimique ingéré une substance albuminoïde.

Or, dans leurs expériences, les auteurs allemands comme l'expérimentateur français ont constaté des altérations de l'épithélium rénal. Ce serait dans cette irritation épithéliale que l'on trouverait l'origine de la substance albuminoïde.

Comme l'oxamide, l'acide urique, l'acide oxalique, la xanthine en excès dans le sang en provoquant par leur passage à travers le rein une inflammation superficielle suffiraient à déterminer leur propre précipitation.

Il nous reste à exposer la théorie la plus récente. C'est la théorie parasitaire dont M. Galippe s'est fait le défenseur et qu'il a donnée comme une loi générale de la calculose. Cet observateur a en effet constaté la présence de micro-organismes dans toutes les concrétions calculeuses qu'il a examinées.

Klebs avait déjà trouvé dans les calculs de carbonate de chaux des leptothrix qu'il pensait être les agents provocateurs du calcul. Ebstein a également constaté des micrococcus dans des concrétions de phosphate ammoniaco-magnésien.

Cette théorie, d'autant plus séduisante qu'elle repose sur des faits nombreux, consciencieusement observés et qu'elle peut s'appliquer à toutes les concrétions qui se forment dans les conduits excréteurs des glandes, a aussitôt rencontré de nombreux partisans. Elle trouvait d'ailleurs une confirmation indirecte dans l'échec des différents auteurs qui avaient cherché à obtenir la production expérimentale de calcul en dehors de toute intervention microbienne. Tuffier en soumettant les animaux à une alimentation spéciale (excès d'aliments azotés ou phosphatés, ingestion d'urate, d'oxalate) n'avait pu obtenir aucun dépôt sur les corps étrangers aseptiques qu'il introduisait dans la vessie ou le rein.

La théorie parasitaire paraissait donc l'emporter sur la théorie humorale. Cependant un certain nombre d'observateurs (Ebstein, Doyen, Albarran) ne purent trouver de micro-organismes dans des calculs uriques.

Les expériences ultérieures d'Ebstein et de Nicolaïer [2] confirmées par les recherches de Tuffier [3] vinrent resteindre l'étendue de la théorie parasitaire en établissant qu'il est possible d'obtenir expérimentalement des concrétions dépourvues de tout germe.

Ces expériences sont instructives sous plusieurs rapports. A l'imitation

leucocytes est fournie par un malade atteint de cystite, les phénomènes paraissent d'abord semblables à ceux qu'on observe dans la pyélite mais, au moment où l'on chauffe, la rétraction de la matière glutineuse au lieu de se faire en un seul bloc se fait en flocons très nombreux.

(1) Ebstein et Nicolaier, 8e Congrès de méd. interne, de Wiesbaden, 1889.

(2) Ebstein et Nicolaier, *Ibid.*

(3) Tuffier, Soc. de biol., 24 décembre 1892 et *Archives de physiologie normale et pathologique*, 1893

des auteurs allemands, Tuffier fait ingérer à des chiens la dose quotidienne de 4 à 6 grammes d'oxamide par jour. Au bout d'un mois à six semaines l'appareil urinaire renferme des concrétions. Le siège de ces concrétions est, par ordre de fréquence : la vessie, le bassinet, l'uretère et l'urètre. Le rein contient également des dépôts au niveau des pyramides. L'examen bactériologique des calculs ainsi obtenus a été constamment négatif.

Ces expériences ont montré en outre que le dépôt se produit sur une surface rugueuse et non sur une surface lisse et que l'infection urinaire favorise la précipitation des sels.

Ce sont là les conditions que l'on observe en clinique.

En somme, deux théories résument toute la pathogénie des calculs urinaires, la théorie diathésique et la théorie parasitaire. Sont-elles exclusives l'une de l'autre? Nullement. A la théorie infectieuse se rattache la production des calculs avec urine ammoniacale, c'est-à-dire la presque totalité des calculs phosphatiques et secondaires et aussi, dans certains cas, la formation de calculs phosphatiques primitifs.

Par contre, la théorie diathésique est nécessaire pour expliquer la production des calculs dans une urine acide, de calculs uriques ou oxaliques; elle peut aussi, mais plus rarement, être invoquée dans la genèse de certains calculs phosphatiques.

Calculs biliaires. — Dans les voies biliaires, comme dans l'appareil urinaire, les dépôts lithiasiques peuvent se faire en un point quelconque, mais c'est dans les réservoirs que seuls les calculs de certaines dimensions peuvent prendre naissance et s'accroître. Aussi la vésicule biliaire est-elle le siège le plus fréquent des concrétions hépatiques. Dans la bile, comme dans l'urine, les matières devenues insolubles peuvent se précipiter sous forme de sable ou constituer des masses plus volumineuses, des calculs. Le sable biliaire se présente, ainsi que l'a fait remarquer Cruveilhier, sous deux aspects différents : tantôt c'est une poudre d'apparence cristalline, véritable sable biliaire, tantôt, au contraire, c'est un dépôt demi-solide dans lequel on reconnaît des grains noirâtres en grand nombre et qui constitue la boue biliaire. Nous décrirons plus particulièrement les calculs biliaires.

Le nombre des calculs est variable. La vésicule contient parfois une pierre unique mais volumineuse, plus ordinairement elle en renferme cinq à dix, quelquefois bien davantage, des centaines, des milliers; on cite le chiffre énorme de 7802 calculs. Il est à remarquer que, même lorsqu'ils sont très nombreux, les cholélithes se ressemblent par leur forme, leur couleur, leur volume, comme si, nés au même moment, ils s'étaient développés ensemble d'un accroissement régulier. Les concrétions biliaires présentent, quant à leur coloration, des aspects bien différents. Elles peuvent être tout à fait blanches, grisâtres, jaunâtres, ternes et opaques ou au contraire demi-transparentes. Certaines pierres sont verdâtres, d'autres rougeâtres, quelques-unes noires.

[P. LE NOIR.]

Le volume est d'ordinaire en raison inverse du nombre; on peut ainsi diviser les cholélithes en petits, moyens et gros. Ces derniers, presque toujours solitaires, peuvent remplir complètement le vésicule, atteindre le volume d'un œuf de poule et peser de 25 à 50 grammes.

Ces gros calculs sont arrondis, olivaires; ceux de moyen et de petit volume, réunis en plus ou moins grand nombre dans la vésicule, se rapprochent du type cubique, ayant même parfois la forme exacte d'un cube ou celle d'une pyramide, d'autrefois comparables à des grains de maïs et présentant des facettes qui peuvent être planes, convexes ou concaves, correspondant à des facettes semblables de leurs congénères, comme les os du carpe auxquels on les a d'ailleurs comparées (Heller). La formation de ces facettes a été différemment interprétée. Pour Klebs et Charcot, la pression réciproque des calculs serrés les uns contre les autres déprimerait leur surface et donnerait naissance aux facettes. M. Bouchard, au contraire, faisant remarquer que sur la coupe d'un de ces calculs toutes les couches concentriques sont représentées, même au niveau des facettes, conclut que le frottement, l'usure successive des différentes couches qui en résulte, doit produire ces dépressions, comme on l'avait imaginé tout d'abord.

Les calculs peuvent encore être aplatis ou étranglés en un point, creusé de rainures ou encore coralliformes et rameux dans les conduits biliaires, quelquefois canaliculés.

D'ordinaire la surface des calculs est lisse et unie; elle peut cependant être rugueuse, mamelonnée, mûriforme (Bouisson) ou même présenter des aspérités formées par de petits cristaux.

La consistance des concrétions biliaires est faible; on peut souvent les écraser entre les doigts ou les rayer avec l'ongle. On s'est demandé si, en raison de cette faible consistance, les cholélithes ne pouvaient pas se fragmenter spontanément. Le fait paraît avoir été établi d'une façon certaine par les observations de Barth; il n'en est pas moins fort rare.

Les pierres biliaires sont remarquablement légères par rapport à leur volume, c'est-à-dire que leur poids spécifique est faible; il est de 1027 environ (Stein) pour les concrétions de cholestérine, un peu supérieur pour les calculs pigmentaires. La dessiccation leur fait perdre encore de leur poids par l'évaporation de l'eau qu'elles contenaient. Aussi les calculs biliaires qui, à l'état frais, ne peuvent surnager au-dessus de la bile, peuvent-ils à l'état sec se maintenir à la surface non seulement de la bile, mais encore de l'eau.

Les concrétions calculeuses de la vésicule biliaire, les seules que nous ayons envisagées jusqu'ici, sont le plus souvent libres dans la cavité cystique; elles peuvent cependant être enchatonnées et faire corps avec la paroi; elles occupent alors de préférence cette portion de la vésicule que Hartmann a signalée [1] au voisinage du canal cystique.

[1] HARTMANN, Soc. anat., 1891.

La lithiase biliaire existe ailleurs que dans le réservoir de la bile; la gravelle peut s'observer dans les canaux biliaires intra-hépatiques et donner naissance à des productions solides, ramifiées comme les canaux eux-mêmes (Thudicum, Laboulbène). On a observé des calculs dans les canaux hépatiques, cystique, cholédoque. Des calculs microscopiques peuvent prendre naissance dans les plus fines divisions, même dans les capillaires biliaires; ces concrétions, qui apparaissent comme de petits blocs verdâtres, formés de biliverdine, offrent beaucoup d'analogie avec les infarctus du rein.

Le dépôt lithiasique se ferait même, suivant Cassaet, dans l'intérieur des cellules. L'existence dans le parenchyme hépatique de concrétions formées d'un mélange en proportion variable de cholestérine et de matières colorantes avait été signalée par Fauconneau-Dufresne et par Cruveilhier, mais ces auteurs leur attribuaient toujours une origine intra-canaliculaire, admettant que, nées dans les ramifications des canaux biliaires, elles avaient subi une sorte d'enkystement, et que, par l'oblitération totale de la communication avec la cavité du conduit, elles se trouvaient incluses en plein tissu hépatique. Dans la cirrhose hépatique, Cornil, Hanot et Schachmann avaient également décrit la présence dans les lobules de petits blocs biliaires.

Pour M. Cassaet[1], il se ferait d'abord dans le noyau un dépôt de matières calcaires, et secondairement une accumulation de pigment. La conglomération de ces petits calculs intra-cellulaires donnerait naissance aux graviers et aux pierres que l'on observe parfois dans les voies biliaires.

Il est enfin une dernière variété de concrétions biliaires qui résultent de l'incrustation des parois des conduits excréteurs de la bile. Parfois ces calculs pariétaux, comme les désignent MM. Barth et Besnier, ne sont que des concrétions biliaires qui se sont creusé une loge dans la paroi du conduit. D'autres fois la lithiase pariétale est autochtone et prendrait naissance, comme le croient les auteurs que nous venons de citer, dans les follicules glandulaires des canaux biliaires.

La structure des calculs biliaires mérite d'être étudiée avec soin. Supposons une coupe faite sur une pierre de moyen volume et passant par son centre. La surface de section peut présenter deux aspects différents : ou bien elle est lisse, unie, de coloration égale sur toute son étendue, révélant une structure homogène parfois d'apparence cristalline, ou bien l'on voit se dessiner des rayons, des stratifications, des couches de couleur, de consistance différentes, superposées du centre à la périphérie.

Dans la majorité des cas, la stratification s'est faite régulièrement et l'on peut distinguer trois parties : au centre un noyau coloré en brun ou en vert foncé, à la périphérie une couche corticale peu épaisse, stratifiée, composée de lamelles de colorations variées, brunes, verdâtres, noires,

(1) Cassaet, *Semaine médic.*, 14 oct. 1891.

jaunâtres ou blanches alternant les unes avec les autres. Entre le noyau et l'écorce se trouve la partie moyenne, d'aspect radié et cristallin ; par places, on aperçoit encore des vestiges de stratification. M. Bouchard fait remarquer que cette couche moyenne a dû, à un moment de l'évolution du calcul, occuper la périphérie et que sa texture s'est modifiée au fur et à mesure que de nouvelles couches se déposaient à sa surface. Il explique ce changement par un phénomène analogue à la cristallisation par voie sèche.

Le noyau peut ne pas être exactement situé au centre, si le développement régulier du calcul a été entravé ; il peut aussi y avoir plusieurs noyaux par suite de la réunion de plusieurs calculs. Il est remarquable que le noyau est d'autant plus petit que le calcul est plus volumineux, comme si la partie centrale avait subi un retrait. C'est également de cette façon que l'on peut expliquer l'existence au centre du calcul de cavités occupant la place du noyau.

Exceptionnellement c'est un corps étranger que l'on rencontre à la partie centrale des cholélithes. On a signalé un caillot sanguin (Bouisson), un lombric desséché (Lobstein), une aiguille, un noyau de prune. M. Galippe, et après lui beaucoup d'observateurs ont constaté au centre des calculs la présence de microbes. Cette constatation a été le point de départ de la théorie infectieuse de la lithiase biliaire que nous aurons à exposer plus complètement.

Les substances chimiques qui entrent dans la composition de ce noyau sont multiples : l'analyse révèle de la biliverdine ou de la bilirubine combinées à la chaux et des sels de chaux. Les couches superficielles sont presque exclusivement composées de cholestérine. L'écorce peut, en outre, contenir des sels de chaux.

Posner a démontré qu'après l'action de l'éther ou du chloroforme sur une coupe mince d'un calcul biliaire il restait après la dissolution de la cholestérine une trame organique de nature albuminoïde sécrétée vraisemblablement par la muqueuse enflammée.

Faisant abstraction des calculs où l'on a signalé la présence d'acide urique ou de carbone, faits dont l'authenticité n'est pas suffisamment établie, on peut, au point de vue chimique, distinguer des calculs à base de cholestérine, d'autres riches en pigments biliaires, d'autres enfin où les sels calcaires prédominent. Les premiers sont solubles dans l'alcool et dans l'éther bouillants ; un fragment placé sur une lame de platine et chauffé entre d'abord en fusion et brûle avec une flamme fuligineuse.

Nous donnons le résultat de deux analyses faites par Planta et par Kekulé :

Cholestérine	62,5	90 82
Mucus et matières organiques diverses	12,5	1,55
Matières colorantes biliaires	5,9	0,20
Autres matières biliaires solubles dans l'eau pure	18,5	} 0,79
Matières dissoutes par les acides	9,1	}
Graisses neutres	»	2,02
Sels minéraux	»	0,28
Eau	»	4,89

Les calculs de la deuxième variété sont bruns ou rouges, durs et de densité assez élevée; ils sont surtout formés de bilirubinate de chaux, mêlé à des cristaux de cholestérine et à des sels biliaires.

Voici d'ailleurs deux analyses de Phipson et de Joyeux, qui rendent compte de leur composition; l'une a eu pour objet un calcul de porc et l'autre une concrétion biliaire de l'homme :

	Porc.	Homme.
Eau	8,00	»
Cholestérine et graisse	1,35	4
Bilates (taurocholate et glycocholates)	2,75	89
Bilirubines	61,36	
Acides gras	2,00	
Cendres (chlorure de sodium, phosphate et carbonate de chaux)	13,14	3

A l'épreuve de la lame de platine, ces calculs brûlent, mais ne s'enflamment pas et laissent un dépôt charbonneux. Traités par l'acide nitrique, ils prennent les colorations successives qui caractérisent les matières biliaires.

Les calculs riches en sels calcaires peuvent être uniquement composés de phosphate de chaux (Andral).

A l'analyse ils ont fourni à O. Henry et à Ritter les chiffres suivants :

Carbonate de chaux	72,70	64,6
Carbonate de magnésie	traces	—
Phosphate de chaux	13,51	12,3
Phosphate ammoniaco-magnésien	—	3,4
Matières colorantes, mucus	10,81	14,2

On a signalé la présence de sels ferreux en minime quantité.

La lithiase biliaire peut s'observer chez les animaux, plus particulièrement dans les espèces bovines et porcines, les calculs du bœuf sont formés en majeure partie de cholestérine.

Pathogénie. — Comment se forment les calculs biliaires? Quelles sont, en d'autres termes, les conditions qui favorisent ou qui provoquent la précipitation des matières contenues dans la bile? Question particulièrement difficile à résoudre et dont la solution a été remise à l'ordre du jour par les travaux récents entrepris en Allemagne et en France. L'histoire des théories qui ont été successivement proposées au sujet de l'origine de la lithiase biliaire a passé par trois phases successives.

Dans la première, avec Forbes, avec Thenard, avec Frerichs et avec Meckel, Lobstein, etc., la précipitation des matières constituantes des cholélithes devait être attribuée à une altération de la bile pour les uns et à une lésion de la vésicule pour les autres (catarrhe lithogène).

La deuxième période date des travaux de M. Bouchard et de la publication de ses leçons sur les maladies par ralentissement de la nutrition. C'est la consécration de la théorie dyscrasique de la lithiase, théorie qui a régné sans conteste jusqu'à ces dernières années.

[P. LE NOIR.]

La dernière période remonte à dix ans environ, elle commence avec les travaux de M. Galippe sur le rôle des microbes dans la genèse des concrétions. C'est le début de la théorie microbienne qui s'est élevée peu à peu en opposition à la théorie dyscrasique. Les travaux de Naunyn (¹), ceux plus récents de Dupré, de Gilbert, de Letienne, de Fournier, en ont fourni les bases bactériologiques.

En somme, actuellement deux théories restent en présence, la théorie dyscrasique et la théorie infectieuse. Nous nous efforcerons d'exposer l'une et l'autre le plus complètement possible. Mais il est un certain nombre de points définitivement établis, qui ne sont soumis à aucune contestation et que nous allons tout d'abord rappeler. Telle est l'influence étiologique de l'âge, du sexe, de la grossesse. La stagnation de la bile en concentrant le liquide contenu dans la vésicule, les corps étrangers, les débris épithéliaux en devenant des centres de cristallisation sont des conditions favorables à la lithiase biliaire incontestablement admises par tous les auteurs.

Quand on veut pénétrer dans le détail des phénomènes chimiques qui précèdent et provoquent la précipitation lithiasique on voit commencer les divergences de doctrine.

L'étude comparative de la composition chimique de la bile et des calculs fait voir que les trois substances qui entrent principalement dans la constitution des concrétions biliaires se trouvent en proportion très différentes dans la bile elle-même, mais qu'elles y existent normalement.

La cholestérine qui, remarquons-le, dès maintenant existe dans le sang, dans le cerveau et d'autres tissus est dissoute dans la bile dans la proportion de 1,60 à 2,60 pour 1000, et il s'en élimine par jour de 2 à 3 grammes.

Les matières colorantes biliaires n'existent aussi qu'en faible proportion.

Quant aux sels de chaux ils n'entrent que pour une part encore plus faible dans la composition de la bile normale.

Pour qu'il y ait précipitation il faut qu'il y ait production exagérée de ces matériaux ou modification du milieu dissolvant.

La cholestérine est insoluble dans l'eau, elle n'est maintenue en dissolution dans la bile que par les savons de soude et de potasse et par les acides biliaires combinés aux mêmes bases; mais cette dissolution n'est possible qu'en milieu alcalin. Aussi Frerichs constatant que la bile qui accompagne les calculs est acide pensait que cette acidité suffisait à provoquer la précipitation de la cholestérine et que c'était là la cause unique de la lithiase.

Si la chaux est en excès dans la bile elle se combine soit avec les acides gras, soit avec les acides biliaires pour former dans les deux cas des composés insolubles.

M. Bouchard résume dans les lignes suivantes les conditions néces-

(¹) Naunyn, Congrès de Wiesbaden, 1891.

saires à la dissolution de la cholestérine : « Abondance modérée de cholestérine; présence des acides gras, stéarique, palmitique ou oléique; abondance des acides biliaires, glycocholique ou cholique; abondance excédante de potasse et de soude, minime proportion de chaux; minime proportion des acides organiques autres que ceux que je viens d'indiquer afin que l'alcalinité ne soit pas neutralisée ». (Bouchard, *Maladies par ralentissement de la nutrition*, p. 80.)

Les conditions inverses favorisent la lithiase, ce sont : l'excès de cholestérine, le défaut d'acides gras, le défaut d'acides biliaires, le défaut de bases alcalines, l'excès d'acides dans l'organisme, la dissolution de la chaux dans l'organisme.

Excès de cholestérine. — Il est évident que la cholestérine aura d'autant plus de tendance à se précipiter qu'elle sera en plus grande proportion dans la bile et elle sera sécrétée en excès si elle a été produite en excès ou insuffisamment brûlée dans l'organisme.

Défaut d'acides gras. — Les acides gras sont nécessaires à la constitution des savons et ils feront défaut si la graisse n'a pas été ingérée en quantité suffisante ou si quelque altération du pancréas, ou bien l'acidité de l'intestin ou encore une insuffisance de saponification dans le sang en a empêché la complète élaboration.

Défaut d'acides biliaires. — Comme les savons, les acides biliaires concourent à la dissolution de la cholestérine, il faut donc pour qu'ils soient sécrétés en proportion convenable que le fonctionnement hépatique soit normal.

Défaut de bases alcalines. Excès d'acides. — La potasse et la soude sont indispensables pour former avec les acides gras les savons, avec les acides biliaires les sels alcalins dont nous venons de rappeler le rôle. Elles sont encore nécessaires pour assurer l'alcalinité de la bile, en saturant les acides produits dans le tube digestif ou insuffisamment détruits dans l'organisme, ou pour combattre la fermentation acide de la bile.

Dissolution de la chaux dans l'organisme. — S'il y a excès d'acides dans l'économie la chaux pourra être empêchée de se fixer sur les tissus ou pourra être redissoute, et la chaux en trop grande quantité dans la bile c'est la destruction des savons et des sels biliaires.

Toutes ces conditions, augmentation de la cholestérine ou de la chaux, diminution des acides biliaires ou acidité de la bile rendront la cholestérine insoluble; la précipitation se fera sous forme de petits cristaux en suspension dans le liquide. La conglomération de ces petits cristaux autour d'un centre déterminera la formation d'un calcul.

M. Bouchard rattache toutes ces modifications du liquide biliaire au ralentissement de la nutrition, et s'appuyant sur l'étiologie il montre que la lithiase biliaire s'observe « chez ceux qui sont atteints de ce vice nutritif dont l'une des conséquences est d'empêcher la destruction des acides, de permettre leur accumulation dans l'organisme, de diminuer l'alcalinité des humeurs, de soustraire la chaux aux éléments anatomiques

et de la livrer aux liquides d'excrétion ». La lithiase biliaire trouve place ainsi dans le même groupe que la migraine, les hémorroïdes, la gravelle, la goutte, l'asthme, l'obésité, le diabète. Ce sont, en effet, les affections que l'enquête clinique révèle avec quelques autres manifestations également arthritiques, soit chez le lithiasique, soit chez ses ascendants.

Tout autre est l'interprétation proposée par les partisans de la théorie infectieuse. Pour ces auteurs les causes de la cholélithiase devraient être rapportées bien plus à une altération de la muqueuse des voies biliaires qu'à un trouble de la nutrition. Ils contestent tout d'abord l'origine de la cholestérine et de la chaux. Naunyn le premier au congrès de Wiesbaden [1] avait opposé à la théorie dyscrasique les objections suivantes :

La quantité de cholestérine contenue dans la bile reste fixe quelle qu'en soit la proportion dans le sang; elle n'est pas modifiée par le régime alimentaire; elle ne l'est pas davantage quand on l'introduit en excès dans l'organisme soit par la voie digestive, soit par injection sous-cutanée (expériences de Jankau, de Thomas, de Kausch). D'après Kausch, la richesse de la bile en cholestérine ne varierait pas dans les maladies. Par contre elle est augmentée dans le cas de cholélithiase, et dans l'angiocholite catarrhale (Thomas).

En second lieu la bile contient toujours une quantité de sels biliaires, de savons, de matières grasses supérieure à celle qui est nécessaire à la dissolution de la cholestérine qui existe dans la bile.

Enfin l'acide cholalique étant un bon dissolvant de la cholestérine, il est sans importance que ce corps se substitue à l'acide glycocholique dans la composition de la bile, cette substitution ayant été invoquée par Seifert et Thudicum comme favorable à la précipitation de la cholestérine.

MM. Doyon et Dufourt [2] ont apporté un nouvel argument à la théorie de Naunyn en montrant que la bile recueillie dans la vésicule contenait une plus forte proportion de cholestérine que la bile venant directement du foie.

De même la production de la chaux dans la bile n'est pas influencée pas l'alimentation (Jankau). Naunyn rejetant toute autre hypothèse conclut que la cause de la lithiase biliaire doit toujours être rapportée à une angiocholite souvent légère et, restaurant la théorie du catarrhe lithogène de Meckel, il pense que sous l'influence d'une lésion inflammatoire l'épithélium biliaire met en liberté une plus grande quantité de cholestérine et de chaux et fournit aussi en abondance la matière organique que l'on a constatée dans les concrétions biliaires.

Mais quelle est l'origine de cette angiocholite? Pour MM. Galippe, Dupré, Gilbert ce serait l'infection. Les expériences de ces auteurs ont été exposées par M. L. Fournier [3] qui a apporté des faits personnels et qui conclut que la lithiase est une conséquence de l'infection de l'appareil biliaire ou seulement de la vésicule. La présence des microbes dans la

[1] Naunyn, *Loc. cit.*
[2] Doyon et Dufourt, Soc. de biologie, 1896.
[3] L. Fournier, *Origine microbienne de la lithiase biliaire*. Th. de Paris, 1896.

bile peut amener la précipitation de certains de ses éléments, mais le plus ordinairement c'est par l'intermédiaire de l'angiocholite que se fait l'action microbienne. M. Fournier admet enfin que l'angiocholite peut être le résultat non de l'action directe des microbes, mais uniquement de celle de leurs produits de sécrétion (Claude) (1).

Quoi qu'il en soit les défenseurs de la théorie microbienne invoquent en faveur de leur opinion les recherches de Galippe, de Naunyn, de Gilbert et Dominici, Gilbert et Fournier, Hanot, Letienne, qui dans les cas de lithiase récente constatent au centre des calculs la présence de microbes tantôt vivants, tantôt morts. Si la lithiase est ancienne on ne trouve pas de germes.

Enfin, M. Mignot a pu obtenir chez des cobayes des calculs de la vésicule biliaire sous l'influence d'un coli-bacille atténué en provoquant la stagnation de la bile dans ce réservoir (2). M. Gilbert et Fournier sont arrivés au même résultat avec le bacille typhique (3). Le coli-bacille et après lui le bacille typhique seraient donc les agents les plus ordinaires de la lithiase biliaire.

Toutes les autres circonstances n'interviendraient que comme causes adjuvantes et c'est ainsi que les défenseurs de la théorie microbienne conciliant les données fournies par les recherches récentes, d'une part, et les enseignements de la clinique, d'autre part, concèdent que « la théorie parasitaire n'exclut pas la théorie humorale ».

Le rôle du terrain se trouve ainsi relégué au second plan. C'est encore en nous appuyant sur les faits d'observations cliniques que nous allons voir s'il est possible d'admettre sans réserve cette manière de voir.

Reconnaissons d'abord que les résultats expérimentaux établissent d'une façon indiscutable que, dans certaines conditions déterminées, il est possible d'obtenir la formation de calculs à la suite d'infection des voies biliaires. Il est donc évident qu'en pathologie humaine les choses pourront se passer ainsi, mais est-il certain qu'elles doivent toujours reconnaître l'infection pour cause première?

Les deux agents de l'infection sont, avons-nous vu, le coli-bacille et le bacille typhique. Pour le premier il n'est guère possible d'interroger la clinique, les infections colibacillaires étant trop mal caractérisées symptomatiquement pour qu'il soit possible de les rechercher dans les antécédents des malades atteints de lithiase d'autant plus qu'il faut que l'agent pathogène soit dépourvu d'une virulence un peu forte.

Il n'en est pas de même pour le bacille typhique et l'étude des anamnestiques est facile à faire. Cette étude a été entreprise par M. Chauffard (4) et le résultat auquel est arrivé cet observateur est que « l'analyse cli-

(1) H. Claude, Lésions toxi-microbiennes de la vésicule biliaire. *Soc. de biol.*, 8 février 1896 et *Soc. anat.*, juillet 1896.

(2) Mignot, Soc. de chirurgie, 23 février 1898.

(3) Gilbert et Fournier, Soc. de biologie, 30 octobre 1898.

(4) Chauffard, *Revue de médecine*, février 1897.

nique ne démontre pas l'action lithogène de la fièvre typhoïde ». Ce que démontre au contraire l'étude des parentés morbides et des conditions étiologiques de la lithiase biliaire c'est que la lithiase doit être rapprochée des maladies dites arthritiques pour former le groupe des maladies par ralentissement de la nutrition. Mentionnons plus spécialement la relation qui existe entre la lithiase urinaire et la lithiase biliaire.

Il n'est pas jusqu'à l'action si manifeste de la cure thermale qui ne vienne plaider aussi en faveur de la théorie diathésique de la lithiase biliaire. L'influence si grande des eaux alcalines sur la nutrition s'explique aisément si l'on reconnaît à la lithiase biliaire comme origine première un trouble nutritif.

Est-ce à dire que l'on puisse négliger les objections qui ont été faites à la conception chimique et dyscronique de la lithiase biliaire? Nullement. Mais les théories peuvent varier, les faits cliniques restent et ils établissent qu'au-dessus des conditions pathogéniques vraisemblablement multiples, qui concourent à réaliser la lithiase, il existe un élément qui paraît dominer tout le déterminisme pathogénique de la lithiase biliaire, c'est la diathèse.

Concrétions salivaires. — Nous comprendrons dans ce chapitre toutes les concrétions qui se forment aux dépens de la salive, celles qui se produisent dans les glandes salivaires ou dans leurs conduits excréteurs aussi bien que celles qui se déposent sur certains points de la cavité buccale, c'est-à-dire que nous étudierons successivement les calculs salivaires proprement dits, les concrétions que l'on rencontre parfois dans les glandes du voile du palais ou dans les cryptes amygdaliennes et enfin le tartre dentaire.

Dans les glandes, la lithiase salivaire peut se faire sous forme de grain très fin, véritable sable analogue au sable urinaire et à la boue biliaire, ou bien donner naissance à de plus volumineuses concrétions, à de véritables calculs. Ces derniers, exceptionnels dans les glandes sublinguales, déjà moins rares dans les parotides, sont d'observation bien plus fréquente dans la glande sous-maxillaire et dans le canal de Warthon.

D'habitude ce n'est pas dans le corps même de la glande, mais dans le canal d'excrétion à une légère distance de son orifice que siègent ces concrétions calculeuses. Le conduit est dilaté « mais seulement sur un point de son trajet où il forme une poche qui ne contient ordinairement qu'une seule pierre » parfois deux. Les calculs ont été rarement plus nombreux; les chiffres de 6, de 7, de 10 ont été cependant cités (Jobert, Drelincourt, Ribes). Dans ces cas les graviers présentent des facettes qui se correspondent.

Les calculs salivaires ne pèsent pas en moyenne plus de 2 grammes: les poids de 18gr,50 (Bassow de Moscou), de 10gr,55 (Richet), ont été observés, mais à titre d'exception.

De forme allongée, olivaire, pour les concrétions des conduits, en

général arrondie dans les cas de graviers intra-glandulaires, les calculs salivaires présentent une surface lisse ou mamelonnée, creusée parfois d'une ou de plusieurs rigoles longitudinales.

Bien que les colorations les plus diverses aient été signalées, leur couleur la plus habituelle est blanche ou grisâtre.

Plus variable peut-être est la consistance au point que parfois le calcul se laisse écraser entre les doigts et dans d'autres circonstances peut résister à une assez forte pression.

La section d'une de ces pierres révèle l'existence de couches stratifiées qui paraissent s'être faites autour d'un centre, lequel est parfois représenté par un corps étranger (écharde, arête de poisson, etc.).

La matière qui s'est ainsi déposée est constituée, ainsi que le démontre l'analyse chimique, par des phosphates et des carbonates de chaux associés à une certaine quantité de matières organiques (7 à 51 pour 100) (Magnier de la Source, Hardy, Richet, Röser).

Pour expliquer la formation du calcul en l'absence de corps étrangers, différentes hypothèses ont été proposées.

Pour Richet la lithiase salivaire se ferait encore autour d'un noyau qui ne serait autre qu'un fragment de tartre dentaire engorgé dans le canal de Warthon. Wright[1] pensait que la rétention de la salive était le principal facteur du dépôt sédimenteux.

D'autres auteurs (Immisch, T. de Closmadeuc, Moreau et Terdjaniantz) considèrent cette hypothèse comme secondaire et voient dans l'inflammation des canaux salivaires la raison des concrétions calcaires qui s'y forment. L'inflammation provoquerait le rétrécissement des conduits et il en résulterait un obstacle à l'écoulement de la salive. M. Galippe fait intervenir les microbes, qui introduits dans les glandes exerceraient une action directe sur la salive et provoqueraient la précipitation de sels terreux[2].

M. Loison a constaté au centre d'un calcul salivaire la présence d'un streptocoque[3]. Enfin Ch. Robin attribuait à un trouble de la sécrétion salivaire l'origine des calculs et croyait que le dépôt se formait quand la matière organique nécessaire à la dissolution des sels calcaires venait à diminuer sensiblement.

Chevallereau, Gouas, Schmitt, attribuent à la diathèse arthritique toute l'influence lithogène.

En résumé, nous retrouvons à propos de la lithiase salivaire les théories déjà émises pour expliquer la formation des calculs urinaires ou des concrétions biliaires : théorie nucléaire, théorie du catarrhe lithogène, théorie infectieuse, enfin théorie humorale et dyscrasique.

Quant à la prédilection des calculs pour la glande sous-maxillaire on a cherché à l'expliquer par des raisons d'ordre physique et d'ordre chimique. L'écoulement de la salive est mieux assuré dans la parotide

(1) Wright, *On the Physiology and the Pathology of the Salive*, 1842.
(2) Soc. de biologie, 1886.
(3) Soc. de chirurgie, 25 février 1896.

par le fait des mouvements de mastication (Duparque) [1]. La sécrétion de la glande sous-maxillaire est riche en mucine et par suite est plus visqueuse que la salive parotidienne. En outre elle contient plus de phosphates de chaux et de magnésie, sels qui contribuent pour la plus grande part à la formation des calculs.

Les calculs des glandes du voile du palais sont en tout point, proportions gardées, analogues aux calculs des glandes salivaires.

Les amygdales renferment souvent dans leur crypte des concrétions composées de phosphate et de carbonate de chaux (on cite un cas de calcul de cholestérine dû à Meckel). Ces calculs quelquefois ramifiés, solitaires ou multiples, mais toujours unilatéraux, se formeraient dans les glandes salivaires de la muqueuse ; ils ne seraient alors qu'une variété des concrétions que nous venons d'étudier ; mais, l'existence de ces glandules n'étant rien moins que démontrée, cette hypothèse ne peut être définitivement admise.

Le tartre dentaire est constitué principalement par des phosphates et des carbonates de chaux et des traces de sels de magnésie et par une certaine quantité de matière organique. Chez les herbivores le carbonate de chaux forme la base des concrétions dentaires.

Cl. Bernard voyait dans le tartre dentaire un produit de sécrétion du périoste alvéolaire. Milne-Edwards en démontrant que le dépôt de tartre pouvait se faire même sur les pièces d'un dentier artificiel a ruiné cette théorie et l'on admet maintenant qu'il se fait au niveau des dents, surtout dans les endroits ou elles présentent des rugosités, une précipitation des éléments de la salive. M. Galippe pense que cette précipitation est déterminée par la présence des micro-organismes dont il a démontré la présence dans le tartre dentaire et par les réactions chimiques qu'ils provoquent. Mandl avait déjà signalé la présence d'infusoires.

Lithiase pancréatique. — Comme le foie, mais beaucoup plus rarement, le pancréas peut être atteint de lithiase. Les auteurs qui se sont occupés de cette question (Fauconneau-Dufresne, Ancelet [2], Nimier [3], Lancereaux) [4] ont pu réunir environ quarante observations de calculs du pancréas.

Comme dans les autres glandes, la lithiase peut être constituée par du sable ou par des calculs. Ces derniers sont en général multiples : ils siègent dans le conduit excréteur ou plus rarement dans l'une de ses branches d'origine, quelquefois même dans une plus fine ramification qu'ils dilatent, de sorte qu'ils paraissent remplir une cavité.

Leur coloration ordinaire est blanche. Ancelet cite deux cas de calculs colorés en noir. Leur volume a été comparé, dans les différentes observations, à celui d'une lentille, d'un pois, d'une noisette, d'une noix ; tantôt de forme sphérique ou ovoïde, tantôt irrégulières et ramifiées (Schap-

(1) Duparque, *Revue de méd.*, 1842.
(2) Ancelet, Maladies du pancréas, 1866.
(3) H. Nimier, Lithiase pancréatique. *Revue de méd.*, septembre 1894.
(4) Lancereaux, Maladies du foie et du pancréas.

mann, Baumel), les concrétions sont libres dans la cavité ou adhérentes. Dans deux cas, on les a vues recouvertes d'une membrane d'enveloppe. On a cité un exemple de calcul creusé de cavités (Henry).

Les analyses chimiques indiquent la prédominance du phosphate de chaux pour certains calculs, pour d'autres c'est le carbonate de chaux associé à une certaine quantité de matières organiques qui a paru constituer presque exclusivement les concrétions pancréatiques. On a signalé l'existence d'un noyau calcaire de carbonate de chaux et recouvert par une couche de cholestérine et de matières organiques.

Or, le suc pancréatique ne contient que de faibles quantités de phosphates, et le carbonate de chaux n'entre pas dans sa composition. Le calcul ne peut donc se faire par simple précipitation des matières contenues dans le liquide excrété. D'ailleurs, l'on a fait remarquer que l'obstruction du canal de Wirsung ne s'accompagne pas de calcul. Telle n'est pas l'opinion de M. Arnozan, qui voit dans la compression du canal de Wirsung une des causes de la lithiase pancréatique, à laquelle il ajoute l'action du catarrhe pancréatique.

L'influence lithogénique d'une infection pancréatique chronique peut encore être invoquée. Thiroloix aurait obtenu expérimentalement un calcul.

Notons toutefois que l'on a signalé (Ancelet) dans un assez grand nombre de cas la coexistence de la lithiase pancréatique et de la lithiase hépatique ou même rénale.

Lithiase intestinale. — Les entérolithes sont surtout fréquents chez certains animaux; chez l'homme ils se développent généralement autour d'un noyau qui est tantôt un corps étranger introduit dans les voies digestives, tantôt un résidu alimentaire, tantôt un calcul biliaire, tantôt même des matières fécales et comprend ainsi une partie centrale et une écorce constituée de carbonate de chaux ou de phosphate de chaux.

Ils contiennent aussi généralement du phosphate ammoniaco-magnésien et des matières grasses; certains calculs renferment en grande proportion des débris de cellules et de fibres végétales, résidus alimentaires englobés dans une sorte de gangue qui n'est autre que du mucus intestinal. On a signalé encore dans certains cas la présence de la silice, d'urates, d'oxalates, de pigments biliaires, de cholestérine.

Les concrétions intestinales affectent une forme sphérique ou ovalaire; leur volume est variable; leur coloration brunâtre ou jaune brun.

Sous le nom de bézoards, on désigne des concrétions intestinales que l'on rencontre dans l'intestin de certains animaux, en particulier de certains ruminants d'Asie et d'Amérique. Ces calculs seraient composés d'acides lithobilique et lithofellique et de mucus.

Récemment on a signalé de nombreux exemples de lithiase intestinale caractérisée par l'émission de sable, plus rarement de calculs (Dieulafoy, *Bull. de l'Acad. de méd.*, 9 mars 1897), et l'on a insisté sur les rapports qui existeraient entre ce symptôme et l'entérite pseudo-mem-

[P. LE NOIR.]

braneuse (Mathieu, Mongour, Jones, de Laugenhagen). D'après M. Dieulafoy, la lithiase intestinale serait fréquemment liée à la diathèse goutteuse.

La composition chimique de ce sable est identique à celle des calculs, c'est-à-dire que sable et calculs sont constitués par des sels de chaux et de magnésie mélangés à une matière organique; on a observé également la présence de phosphate ammoniaco-magnésien.

Calculs prostatiques. — Les calculs que l'on observe dans la prostate sont de deux sortes : les uns, dits calculs extraprostatiques, sont de véritables calculs urinaires et nous sont déjà connus. Les autres désignés sous le nom de calculs endoprostatiques ont été divisés par Robin en deux variétés suivant leur composition chimique : concrétions azotées et concrétions phosphatiques.

Les premières, constantes chez le vieillard, s'observent également chez l'adulte. Elles occupent les orifices des glandes, et les culs-de-sac glandulaires. De coloration jaune, brunâtre ou noirâtre, elles sont extrêmement nombreuses et on a pu en compter un millier; leur volume ne dépassant pas au maximum un millimètre de diamètre. Elles sont ovoïdes, arrondies, prismatiques ou polyédriques. Les plus volumineuses paraissent stratifiées.

Leur composition chimique est mal connue : elles semblent constituées par une substance organique, azotée, analogue à la fibrine, ou à la gélatine, et une petite proportion de sels calcaires. L'origine de ces corps est mal établie.

La seconde variété de calculs prostatiques est beaucoup plus rare ; leur volume, en raison inverse du nombre, peut atteindre celui d'un grain d'orge ou d'une fève. Polyédriques ou ovoïdes, ils sont durs, leur coloration est brune. L'analyse chimique démontre qu'ils sont constitués parfois uniquement de phosphate de chaux, plus généralement d'un mélange de phosphate de chaux et de carbonate de chaux, associé ou non à du phosphate ammoniaco-magnésien. On a également signalé la présence d'oxalate de chaux.

Ils paraissent résulter de l'infiltration calcaire des concrétions azotées.

Calculs lacrymaux. — Les calculs formés dans les voies lacrymales occupent le conduit lacrymal inférieur; peu volumineux d'ordinaire, les plus gros peuvent atteindre les dimensions d'un petit pois. D'une grande friabilité, ils sont comme toutes les concrétions calcaires d'une couleur blanchâtre, grise ou jaunâtre. Ils sont composés de phosphate de chaux et de carbonate de chaux (l'un de ces sels pouvant constituer la presque totalité des matières calcaires), de chlorure de sodium, de graisse et de mucus.

Voici une analyse due à Wurzer :

Eau	5
Phosphate de chaux	47
Carbonate de chaux	8
Carbonate de magnésie	1
Chlorure de sodium	6
Graisse	12
Mucus	20

On observe encore parfois dans les voies lacrymales des concrétions formées par un amas de champignons filiformes (de Graefe).

Ces dacryolithes paraissent d'observation peu fréquente. La pauvreté du liquide lacrymal en éléments solides permet de comprendre la rareté des dépôts calcaires dans les voies lacrymales.

Concrétions nasales. — Les concrétions développées dans les cavités nasales ne sont généralement que des dépôts calcaires constitués autour d'un corps étranger; il peut se faire cependant que le calcul ne renferme aucun noyau apparent et que la pierre paraisse s'être formée spontanément. Aussi M. Pozzolino sépare-t-il les premiers, sous le nom de faux rhinolithes, des seconds qui, pour lui, méritent seuls l'appellation de rhinolithes vrais.

Généralement uniques, presque toujours unilatéraux, les rhinolithes présentent de grandes variétés dans leur forme, qui peut rappeler vaguement celle des fosses nasales, mais qui est le plus souvent arrondie, allongée, parfois irrégulière avec des prolongements.

Leur poids comme leur volume, cela se conçoit, ne peut jamais être bien considérable ; il est des calculs très petits qui pèsent quelques centigrammes (Berlioz) [1], les plus volumineux pèsent de 2 à 10 grammes.

D'un blanc grisâtre, plus ou moins tacheté de noir, la surface des rhinolithes est irrégulière, creusée de dépressions nombreuses. De consistance également variable, ces calculs se laissent parfois difficilement écraser, mais il est généralement facile de constater que la concrétion renferme plusieurs couches successives.

Chimiquement, ils sont composés de phosphate de chaux, de phosphate de magnésie, de carbonate de chaux et de 15 à 20 pour 100 de matières organiques, éléments que l'on retrouve dans le mucus nasal. Les sels minéraux et la matière organique se déposent le plus souvent à la surface d'un corps étranger introduit dans les narines (pépin de fruit, noyau de cerise). Aussi les concrétions de ce genre sont-elles beaucoup plus fréquentes chez les enfants. Pour expliquer la formation des rhinolithes qui ne peuvent reconnaître cette origine, on a invoqué comme pour les autres concrétions la présence d'un caillot sanguin, d'un amas de mucus ou de substance caséeuse ; on a de même émis l'hypothèse que des parasites, le leptothrix, pouvaient être la cause de la lithiase nasale. Chiari a constaté dans les rhinolithes l'existence de bactéries.

M. Didsbury [2], dans un travail très complet sur la question, admet encore un autre mode pathogénique et pense que dans certains cas l'incrustation calcaire de la muqueuse pituitaire peut être le point de départ de la concrétion nasale.

Par contre, M. Berlioz croit que la présence d'un noyau est toujours nécessaire à la formation d'un calcul.

(1) Berlioz, *Arch. de laryngologie, d'otologie et de rhinologie*, mai, juin 1891.
(2) Didsbury, *Contribution à l'étude des rhinolithes*, Thèse de Paris, 1896.

[P. LE NOIR.]

Notons enfin l'influence de la diathèse goutteuse (Graeffe), l'étroitesse du méat inférieur (Demarquay), l'existence d'un coryza chronique qui seraient considérées comme des causes prédisposantes.

Concrétions auriculaires, mammaires, sébacées. — Il peut se former dans le conduit auditif externe deux sortes de concrétions, les unes fréquentes sont constituées par la sécrétion cérumineuse et les débris épithéliaux. Ces bouchons auriculaires peuvent acquérir une grande dureté et en imposer pour de véritables formations calcaires. Les vrais otolithes sont particulièrement rares. Ils ne s'observent guère que dans les cas d'écoulement purulent de l'oreille et résultent de la précipitation des sels de chaux. Ils peuvent être stratifiés comme toutes les concrétions secondaires et avoir comme centre un corps étranger (coton dans un cas observé par C. Secchi) (1).

Signalons seulement l'existence de calculs dans les conduits des glandes mammaires et des glandes sébacées et la formation très hypothétique de calculs dans l'intérieur du sinus maxillaire (Langoni).

Calculs pulmonaires. — On a souvent fait remarquer les analogies qui existent au point de vue anatomique entre le poumon et les glandes à canal sécréteur. Cette analogie se poursuit au point de vue qui nous occupe. Laissant de côté tout ce qui a trait aux concrétions intra-parenchymateuses du poumon et des bronches, aussi bien que les corps étrangers, nous n'étudierons que les calculs nés sur place. L'existence de cette variété de calculs pulmonaires a été discutée: pourtant la possibilité de productions lithiasiques autochtones paraît aujourd'hui définitivement acceptée (2).

Les pierres du poumon peuvent prendre naissance dans les cavernes pulmonaires (pneumolithes) ou dans les bronches (broncholithes). Comme pour les autres calculs glanduleux, il s'agit de productions lithiasiques à noyau central organique avec dépôts périphériques de carbonate et de phosphate de chaux.

Leur nombre est variable (les broncholithes sont souvent solitaires, les pneumolithes au contraire sont multiples); leur couleur, leur consistance, leur aspect les rapprochent des concrétions semblables observées dans les autres variétés de lithiase. Leur formation est susceptible de la même interprétation que confirme d'ailleurs l'analyse des liquides des cavités pulmonaires. On a pu invoquer la présence d'un corps étranger, la fragmentation d'une parcelle de la paroi bronchique calcifiée, l'influence parasitaire, etc.

(1) C. Secchi, Sopra un nuovo caso di otolito. *Archivio Italiano di otologia, rinologia et laringologia*, 1895.
(2) Poulallon, *Les pierres du poumon, de la plèvre et des bronches*, etc. Thèse de Paris, 1891.

DE L'INVOLUTION SÉNILE

La vie humaine, lorsqu'elle suit son cours normal, passe par un certain nombre de phases : enfance, jeunesse, maturité, vieillesse. Pendant les deux premières parties de son existence, l'homme croît et atteint son complet développement; pendant toute la période moyenne qui correspond à la maturité, l'organisme paraît rester stationnaire jusqu'au moment où l'aspect du corps se modifie, les fonctions languissent, et cette métamorphose se poursuit en s'accentuant pour aboutir à la décrépitude et à la mort naturelle. C'est la vieillesse qui succède à l'âge mûr, et ce mouvement de régression constitue ce que l'on appelle depuis Canstadt l'involution sénile.

On le voit, c'est l'ensemble des modifications que subit l'organisme sous l'influence de l'âge qu'il faut étudier sous ce nom. Il faut aussi rechercher comment se fait ce travail et il faut se demander pourquoi il se fait.

Mais auparavant il convient de marquer les limites de notre sujet, de fixer le début de cette involution. Il n'est pas aussi aisé qu'on pourrait le croire de dire à quel moment commence la vieillesse, car la transformation qui s'opère dans l'organisme est au début tellement lente qu'elle est véritablement insensible; il arrive cependant un moment où la vieillesse est réalisée. Quel changement s'est alors effectué? Le vieillard diffère de l'homme adulte dans tout son aspect, sans qu'il y ait aucun signe prédominant. C'est l'impression générale plutôt que telle ou telle modification qui fait dire d'un homme qu'il est un vieillard. Ce n'est ni la blancheur des cheveux, ni la calvitie, ni la pâleur du teint, ni les rides du visage, ni la perte des dents, ni la voussure du dos qui caractérisent le vieillard, car aucun de ces signes n'est spécial à l'âge avancé. Il est des jeunes gens chauves, d'autres qui ont blanchi prématurément, d'autres dont les rides se sont formées sur le visage et qui cependant ont l'apparence de la jeunesse. C'est peut-être plus encore à l'état d'activité qu'au repos que le vieillard se distingue. La lenteur de la marche et des mouvements, la faiblesse de la voix, le chevrotement, l'affaiblissement de l'ouïe et de la vue, voilà ce qui fait reconnaître la vieillesse, et c'est surtout lorsque nous voyons un homme agir, lorsque nous l'entendons parler que nous nous faisons le mieux une idée de son âge. Entre la maturité et la vieillesse, il n'y a donc pas de démarcation nette, et les limites que l'on a voulu établir sont fatalement arbitraires et factices.

Prendra-t-on pour point de départ de la vieillesse, l'affaiblissement de telle ou telle fonction, la fonction de reproduction, par exemple, et dira-t-on que la vieillesse commence quand cette fonction est abolie? Mais ce serait être en contradiction avec la physiologie, et l'on sait qu'il n'existe aucun rapport absolu entre l'âge et la faculté de reproduction.

Quoi qu'il en soit, c'est pour la majorité des sujets à partir de 60 ans, entre 60 et 70 ans qu'apparaissent les signes de sénilité. Mais il est des exceptions à la règle, et s'il est des gens qui paraissent déjà vieux à 50 ans; il n'est pas rare, par contre, de voir des hommes conserver après la soixantaine toutes les apparences de la maturité.

Trouverons-nous dans les modifications extérieures du corps humain des éléments plus tranchés? Nullement. Le poids de l'homme commence à diminuer à partir de 60 ans, et la perte de poids va en s'accentuant les années suivantes; elle atteint 6 kilogrammes en moyenne au bout de 20 ans, à l'âge de 80 ans (Quetelet).

La diminution de la taille est plus précoce. C'est entre 40 et 50 ans que l'homme commence à perdre de sa taille. A 80 ans il peut avoir diminué de 6 à 7 centimètres.

Peu à peu le tableau se complète et suivant la description qu'en a donnée Charcot « la peau sèche et ridée, les cheveux rares et grisonnants, la bouche privée de dents, le corps voûté et ramassé sur lui-même, tous ces changements correspondent à une atrophie générale de l'individu ».

Mais cette métamorphose ne se fait que lentement, et ainsi, par des transitions insensibles, le travail de régression transforme l'homme : chaque jour ajoute une ride, altère les traits et, à partir d'un âge variable pour chaque individu, l'organisme se trouve définitivement modifié. En même temps, les besoins sont moindres, le désir d'activité diminue, les qualités intellectuelles et morales se transforment.

Toute cette lente évolution pendant laquelle l'homme perd peu à peu de ses qualités a bien les caractères d'un travail rétrograde, c'est bien l'involution sénile.

L'étude de la sénilité a attiré l'attention de bien des médecins; à l'étranger il faut citer Canstadt, Geist, Mettenheimer en Allemagne; Day, Maclachlam en Angleterre, en France, Beau, Breschet, Réveillé-Parise, Charcot, Durand-Fardel, Lancereaux. Plus récemment Brousse, Demange, Boy-Teissier ont fait, des modifications organiques et fonctionnelles qui s'opèrent dans la vieillesse, le sujet de travaux auxquels nous aurons à faire dans le cours de cette étude de nombreux emprunts.

Il est impossible de se faire une idée de l'involution sénile si l'on ne sait d'abord ce qu'est le vieillard au point de vue anatomique et au point de vue physiologique. Mais il faut avoir soin de dégager de cette étude tout ce qui n'est pas absolument propre à la vieillesse, tout ce qui peut être le reliquat d'une maladie antérieure. Connaissant alors les modifications que l'âge, mais l'âge seul, indépendamment de toute cause morbide, imprime à l'organisme soit dans sa texture anatomique, soit dans son fonctionnement, nous pourrons juger la transformation opérée, dégager peut-être les lois qui président à ce travail, nous rendre compte enfin de ce qu'est l'involution sénile, discuter sa nature intime, passer en revue les hypothèses qui ont été émises à ce sujet, au moins connaître les causes

qui accélèrent cette évolution régressive, en dégager quelques notions qui permettraient d'en éloigner le début et d'en atténuer les effets.

Appareil circulatoire. — De toutes les modifications que l'âge imprime à l'organisme, celles que subit l'appareil circulatoire sont les plus précoces et les plus fréquentes. Aussi l'athérome est-il considéré comme la lésion caractéristique de la vieillesse, et l'on a pu avec Cazalis établir un rapport entre le degré de la lésion artérielle et le progrès de l'involution sénile. Le cœur, les veines, les lymphatiques sont d'habitude également touchés, bien qu'à un moindre degré que les artères.

Cœur sénile. — Le cœur peut quelquefois paraître complètement indemne: généralement il est altéré dans ses différentes parties.

Le péricarde, qui contient d'ordinaire une sérosité abondante et peu visqueuse, présente souvent à l'autopsie des traces d'inflammation aiguë, contrairement à ce que l'on croyait autrefois (Louis, Willigh, Raynaud, Lejars) [1]. Souvent aussi existent des reliquats d'inflammation ancienne, des adhérences avec ou sans plaques calcaires; mais ce sont là des lésions accidentelles qui relèvent d'un état pathologique ancien ou récent et qui sont indépendantes du processus sénile proprement dit.

Cependant, en dehors de ces lésions, il est rare que la séreuse péricardique soit absolument saine. Plus épaisse, elle a perdu sa transparence et sa coloration normale; elle prend une teinte bleu opaque et en certains points de sa surface on voit de véritables plaques blanchâtres ou grisâtres, dites plaques laiteuses et dénommées aussi taches laiteuses ou tendineuses.

Ces plaques, d'épaisseur variable, occupent de préférence le péricarde viscéral à la face antérieure du ventricule droit, vers la pointe, où elles font une légère saillie. Leur surface, généralement lisse, est parfois ridée, d'aspect œdémateux; leurs contours irréguliers sont parfois mal limités et leurs dimensions varient de l'étendue d'une lentille à celle d'une pièce de cinq francs. On peut les observer encore sur d'autres points de la surface du péricarde tels que les régions voisines des coronaires où elles prennent l'aspect de bandelettes, ou bien encore sur les oreillettes ou sur la face postérieure, ou sur les faces latérales du cœur.

Au point de vue histologique, ces plaques sont constituées par du tissu conjonctif lamellaire et des fibres élastiques (Cornil et Ranvier); celles qui présentent le plus complètement l'aspect laiteux, renferment de nombreuses granulations graisseuses. Ce sont, en somme, de véritables plaques de sclérose développées aux dépens de la trame conjonctive du péricarde et du tissu conjonctif sous-jacent. Les fibres musculaires les plus superficielles sont, elles aussi, atteintes par la sclérose.

La nature des plaques laiteuses a été différemment interprétée par les auteurs. Cornil et Ranvier avec Paget, Rokitansky, Strumpell les consi-

(1) Lejars, *De la péricardite aiguë chez le vieillard.*

dèrent comme ayant une origine inflammatoire. Pour Corvisart, Foerster, elles dépendent au contraire d'un trouble nutritif dû à l'involution sénile. M. Demange leur attribue également comme origine la tendance aux scléroses habituelles aux organes du vieillard; mais il fait intervenir en outre le mécanisme invoqué par Peter. Cet auteur pensait que les plaques laiteuses ne sont pas le résultat d'une ancienne péricardite, mais le fait d'une irritation mécanique produite par les frottements dus aux mouvements du cœur; il les appelait plaques de frottement. On peut rapprocher avec M. Demange ces altérations du péricarde des lésions que l'on constate au niveau de la capsule hépatique chez les femmes qui portent le corset et assimiler leurs productions à celles des durillons et des callosités qui se développent aux mains des manouvriers. Invoquant donc la double influence du frottement et de la sénilité, M. Demange montre que des faits analogues se produisent au niveau des capsules d'enveloppe de certains viscères, le rein et la rate par exemple. Bizot([1]), tout en rattachant pour la majeure partie des cas les plaques laiteuses à la sénilité, admet que des lésions analogues sinon identiques peuvent être le résultat d'une péricardite aiguë.

Quoi qu'il en soit, il est certain que les plaques tendineuses sont exceptionnelles chez l'enfant, rares encore chez l'adulte mais qu'à partir de quarante ans elles deviennent très fréquentes([2]).

L'âge paraît donc avoir sur le développement de ces plaques laiteuses une influence réelle. D'ailleurs, ainsi que le fait remarquer Chambers, elles coexistent rarement avec des adhérences péricardiques (5 fois sur 16 cas, d'après cet auteur).

Enfin l'on a signalé la coïncidence fréquente de ces plaques et des lésions athéromateuses, coïncidence que nous aurons à relever souvent pour d'autres altérations et pour d'autres organes et dont il y aura lieu de discuter plus tard l'interprétation.

L'existence des taches laiteuses ne paraît gêner en rien le fonctionnement du péricarde. Toutefois à l'exemple de Gairdner on admet générale-

([1]) Bizot, *Mémoires de la Société médicale d'Obs.;* t. I, 1838.

([2]) Voici les chiffres fournis par Bizot.

Hommes.

	Individus.	Cas.
De 1 à 17 ans chez	16	0
18 à 39 —	24	8
40 à 79 —	32	25

Femmes.

	Individus.	Cas.
De 1 à 22 ans chez	31	0
23 à 39 —	23	3
40 à 89 —	30	9

Soit 45 fois sur 156 autopsies.

Friedreich les a constatées dans la moitié des cas sur des cadavres d'adultes.

ment qu'elles peuvent dans quelques cas donner naissance à un bruit de frottement.

Le cœur est généralement hypertrophié; fait qui contraste avec l'atrophie des autres organes habituelle chez le vieillard. Beclard cependant croyait que le cœur s'atrophie dans la vieillesse. Cruveilhier (1), Bizot (2), Neucourt (3) Durand-Fardel ont démontré la réalité de l'hypertrophie du cœur des vieillards.

Bizot donne dans le tableau suivant les différentes dimensions du cœur chez l'adulte et chez le vieillard.

	Hommes.	Femmes.
Longueur du cœur :		
De 30 à 49 ans	97 millimètres.	94 millimètres.
De 50 à 79 ans	105 —	105 —
Largeur du cœur :		
De 30 à 49 ans	108 —	100 —
De 50 à 79 ans	119 —	105 —
Épaisseur du cœur :		
De 30 à 49 ans	38 —	33 —
De 50 à 79 ans	41 —	36 —

MM. Demange et Haushalter ont trouvé 105 millimètres comme longueur chez l'homme, 90 chez la femme et comme largeur 125 chez l'homme et 110 chez la femme.

Le poids est également augmenté. M. du Castel (4) a mis en évidence par une série de recherches portant sur des sujets d'âges différents que le poids du cœur augmente avec l'âge. Les chiffres suivants le démontrent.

Age.	Hommes.	Femmes.
20 à 30 ans	242 grammes.	241 grammes.
30 à 40 ans	295 —	» —
40 à 50 ans	309 —	278 —
50 à 60 ans	367 —	310 —
60 à 80 ans	371 —	347 —

Ces recherches confirmaient celles antérieures de Clendenning montrant que le poids du cœur augmente surtout à partir de cinquante ans, comme l'indique le tableau suivant :

Age.	Hommes.	Femmes.
15 à 30 ans	264 grammes.	260 grammes.
30 à 50 ans	272 —	272 —
50 à 70 ans	278 —	276 —
70 ans et au delà	312 —	287 —

M. Brousse (5) a trouvé pour 100 mensurations faites à la Salpêtrière

(1) Cruveilhier, Traité d'anatomie pathologique, t. II.
(2) Bizot, *Loc. cit.*
(3) Neucourt, *Arch. génér. de méd.*, 1843.
(4) Du Castel, Recherches sur l'hypertrophie et la dilatation des ventricules du cœur. *Arch. de méd.* 1880, t. I.
(5) Brousse, *De l'involution sénile.* Thèse d'agrég., 1886.

sur des femmes âgées de plus de soixante ans un poids moyen de 295 grammes.

MM. Demange et Haushalter en s'entourant de toutes les précautions nécessaires pour n'introduire aucun élément d'erreur dans leurs observations et ayant pris soin d'éliminer tous les faits où une affection antérieure aurait pu retentir sur le cœur et en déterminer l'hypertrophie ont pu rassembler 19 cas qui leur ont fourni les résultats suivants :

Hommes.		Femmes.	
Age.	Poids.	Age.	Poids.
74 ans.	320 grammes.	70 ans.	340 grammes.
76 ans.	450 —	72 ans.	300 —
77 ans.	320 —	72 ans.	320 —
81 ans.	310 —	73 ans.	260 —
81 ans.	330 —	80 ans.	250 —
81 ans.	450 —	80 ans.	280 —
82 ans.	380 —	83 ans.	270 —
83 ans.	460 —	84 ans.	200 —
84 ans.	370 —	86 ans.	280 —
		90 ans. . . .	240 —

La moyenne des chiffres indiqués dans le tableau précédent donne 374 grammes pour l'homme et 274 grammes pour la femme et en réunissant tous les chiffres fournis par les différents auteurs on arrive avec MM. Spilmann et Haushalter à cette conclusion que le cœur de l'homme à quatre-vingts ans a augmenté d'environ le tiers de son poids et celui de la femme du quart. D'après MM. Boy-Teissier et Sesquès [1], l'augmentation ne serait que de 30 à 40 grammes.

Le volume du cœur subit avec l'âge des variations analogues. D'après Benecke le volume du cœur chez le vieillard serait de 277 centimètres cubes pour l'homme et de 229 centimètres cubes chez la femme au lieu de 254 centimètres cubes et 220 centimètres cubes, chiffres obtenus pour l'adulte.

M. du Castel a montré que les deux ventricules prenaient une part égale à ce développement et que les rapports entre leurs poids respectifs n'étaient pas modifiés, caractère qui distingue l'hypertrophie d'origine sénile de celles qui reconnaissent une cause pathologique et dans lesquelles ces rapports sont altérés.

Mais avant de rechercher quelle est la cause de cette hypertrophie, il faut tout d'abord connaître les modifications anatomiques que la sénilité fait subir au myocarde ainsi augmenté de volume. En d'autres termes s'agit-il d'une hypertrophie vraie, ou d'une lésion de dégénérescence?

Dans ce cas comme pour tous les autres organes que nous aurons à étudier il faut surtout s'attacher, si l'on veut avoir une idée exacte de l'anatomie du vieillard, à séparer les lésions pathologiques des modifications purement physiologiques dues à l'involution sénile seule.

[1] Boy-Teissier et Sesquès, Le cœur sénile normal. *Revue de médecine*, janvier 1899.

MM. Demange et Haushalter se sont efforcés de résoudre ce problème. Éliminant les cas où l'emphysème, l'asthme, le catarrhe bronchique, le rhumatisme, la goutte, l'alcoolisme ou le saturnisme auraient pu être incriminés, ils ont réuni comme éléments de leur étude 25 autopsies où le cœur ne présentait ni surcharge graisseuse, ni lésion orificielle. Voici quelles ont été leurs constatations : l'athérome des artères nourricières du cœur n'a jamais fait défaut soit que le tronc des coronaires ait été trouvé induré et les parois incrustées de dépôts cartilagineux ou calcaires, soit que les fines ramifications aient été seules altérées. Dans les cas où la lésion n'était pas perceptible à l'œil nu, le microscope en révélait cependant l'existence et montrait qu'il y avait endartérite et périartérite des artères du myocarde.

Le muscle cardiaque lui-même est modifié dans sa coloration qui est plus pâle et dans sa consistance qui est diminuée. Sur une section transversale on remarque l'existence de petites taches grisâtres que la loupe et le microscope permettent de reconnaître pour des îlots de sclérose entourant une artériole atteinte d'endopériartérite. Ces îlots de sclérose irrégulièrement disséminés, comme l'a montré Duplaix (¹), prédominent cependant au niveau de la pointe ou dans les piliers des valvules mitrales.

Les fibres musculaires étouffées par la production du tissu scléreux sont atrophiées, parfois en état de dégénérescence graisseuse ou granulo-graisseuse. Dans les parois ventriculaires, dans les cloisons où les lésions sont moins accentuées, les fibres musculaires sont plus souvent épargnées. On peut enfin en certains points voir des fibres musculaires hypertrophiées.

MM. Demange et Haushalter signalent encore la segmentation des faisceaux musculaires primitifs décrites par MM. J. Renault et Landouzy.

Des recherches que nous venons d'exposer brièvement, il résulte que les altérations cardiaques qui paraissent exister le plus fréquemment chez le vieillard en dehors de tout état morbide sont un degré plus ou moins accentué de sclérose diffuse, une hypertrophie réelle de certaines fibres cardiaques, la dégénérescence granulo-graisseuse et l'atrophie de certaines autres. A ces lésions viennent souvent s'ajouter de la surcharge graisseuse du cœur.

Il nous faut pourtant encore signaler l'opinion émise par M. Nicolle (²). D'après cet auteur, la sclérose, et notamment la grande sclérose, ne devrait pas rentrer dans le cadre des modifications apportées au cœur par le processus sénile et « c'est entre l'hypertrophie et l'adipose que la statistique aurait à se prononcer ».

Si nous voulons maintenant élucider la pathogénie de l'hypertrophie cardiaque de la vieillesse, nous voyons que la question ne laisse pas que d'être assez complexe. C'est qu'en effet chacune de ces lésions peut être indépendante des autres et avoir sa raison d'être dans les modifica-

(¹) Duplaix, *De la sclérose*. Thèse de Doctorat, Paris, 1883 et Arch. de méd., 1885, t. I.
(²) Nicolle, *Contribution à l'étude des affections du myocarde. Les grandes scléroses cardiaques*. Thèse de Paris, 1890.

tions que subit l'organisme du vieillard. Bizot, Durand-Fardel admettaient que le cœur s'hypertrophie au même titre que tous les autres muscles qui augmentent de volume par l'exercice. La durée prolongée du travail cardiaque chez les individus âgés expliquait cette hypertrophie qui était donc réellement pour ces auteurs une hypertrophie essentielle.

Mais il est d'autres raisons qui paraissent jouer un rôle plus important et qui font penser que c'est bien plus par le surcroît de l'effort que par prolongation du travail que le cœur augmente de volume.

L'hypertrophie des fibres musculaires s'explique en effet facilement par l'exagération du travail auquel le cœur est soumis. L'artério-sclérose qui existe à un degré plus ou moins marqué chez le vieillard oppose un obstacle au cours du sang et force le cœur à se contracter plus énergiquement ainsi qu'en témoigne l'augmentation de la pression artérielle. (Bouchard, cours de la Faculté, 1896).

Le développement du tissu scléreux suffirait même d'après MM. Debove et Letulle à déterminer l'augmentation des fibres musculaires par l'obstacle qu'il apporte à la contraction musculaire.

Ne pourrait-on enfin dire aussi que l'atrophie ou la disparition d'un certain nombre de fibres musculaires nécessite par une sorte de compensation un travail plus considérable des fibres restantes et par suite un accroissement de volume de ces mêmes fibres. Que l'obstacle soit extra-cardiaque (athérome) ou qu'il soit intra-cardiaque (sclérose), il s'agit bien en partie au moins d'une hypertrophie active, compensatrice.

Signalons, pour compléter cette revue des modifications cardiaques observées dans la vieillesse, l'infiltration des tissus sclérosés par des sels calcaires et l'existence de dépôts ossiformes dans le myocarde.

Pour MM. Boy-Teissier et Sesquès[1], la caractéristique du cœur sénile normale serait une hypertrophie régulière du tissu conjonctif dans les points où il existe normalement chez l'adulte.

L'endocarde est souvent altéré chez le vieillard. Sur 149 autopsies. M. Durand-Fardel a rencontré 55 fois des lésions d'orifices ou de valvules.

Ces lésions portent presque exclusivement sur le cœur gauche. Sur 25 cœurs, MM. Demange et Haushalter ont constamment trouvé des lésions des valvules mitrales et aortiques et trois fois seulement des altérations de la valvule tricuspidienne, une fois des sigmoïdes pulmonaires.

Le bord libre des valvules est épaissi, il devient dur et scléreux; on y trouve une sorte de callosité due au frottement auquel ces valves sont soumises (Peter), souvent il y a infiltration de sels calcaires. Les valves sont moins souples, la surface est rugueuse et striée; les cordages tendineux sont épaissis et raccourcis. Sur l'endocarde parfois on voit des ilots blanchâtres analogues à ceux que nous avons signalés sur le péricarde.

Artères. — Nous avons vu que l'hypertrophie et les autres altérations cardiaques étaient en somme secondaires et qu'il fallait surtout

(1) Boy-Teissier et Sesquès, *Loc. cit.*

en chercher les causes premières dans les modifications du système artériel. L'athérome est, en effet, une des lésions les plus constantes de la vieillesse, sept fois sur dix d'après Bichat [1]. Sur plus de 500 autopsies, M. Demange dit n'avoir jamais rencontré un cas où l'examen attentif des gros vaisseaux n'ait mis quelque part en évidence l'existence d'une lésion athéromateuse (taches jaunes ou graisseuses).

Il existe cependant quelques exemples tout à fait exceptionnels où l'athérome a fait défaut. Tel est le cas classique de Harvey où, chez un homme mort à cent cinquante-deux ans, l'autopsie ne révéla aucune altération vasculaire. M. Brousse cite également dans sa thèse un fait qui lui avait été communiqué par Charcot où l'athérome aurait fait défaut chez une femme morte à cent trois ans. M. Brault[2] cite également des exemples de vieillards dont le système artériel était relativement indemne. Malgré ces faits, l'on peut dire qu'avec l'âge l'athérome se développe plus ou moins, mais qu'il existe d'une façon presque constante chez le vieillard, que tantôt il est généralisé, facile à constater, tantôt au contraire localisé et doit être recherché. Les lésions portent généralement sur l'aorte et sur la crosse aortique. Parfois très accentuées elles consistent en plaques ou en pustules athéromateuses, en plaques calcaires irrégulièrement distribuées sur les gros vaisseaux. Mais à défaut de ces altérations visibles à l'œil nu, le microscope révèle des lésions des petits vaisseaux. On sait les rapports qui unissent l'athérome à l'artériosclérose. L'endartérite des petits vaisseaux est la règle dans la vieillesse, c'est elle qui détermine les lésions athéromateuses des grosses artères, mais elle existe non seulement dans les artérioles nourricières de l'aorte et de ses grandes ramifications, mais dans tous les organes où nous la retrouverons signalée à chaque pas.

Nous aurons à revenir sur l'existence de l'artério-sclérose, sur son rôle dans le développement des lésions de la sénilité. Nous avons déjà signalé l'importance des lésions des artères du myocarde; pour le moment contentons-nous de mettre en évidence la généralité de l'altération scléreuse des artérioles.

Capillaires. — Les capillaires n'échappent pas au processus sénile; ils s'infiltrent de granulations graisseuses. Paget [3] l'a montré pour les capillaires du cerveau. Les gaines lymphatiques sont surchargées de ces granulations, ainsi qu'il résulte des travaux de Robin [4]. Cette lésion a été constatée chez le chien par Vulpian [5].

L'infiltration calcaire des capillaires peut s'observer mais elle est exceptionnelle. Enfin ces vaisseaux peuvent être complètement oblitérés comme cela s'observe principalement dans les foyers de sclérose.

Veines. — Les varices sont fréquentes chez le vieillard, elles sont

[1] Bichat, *Anatomie générale*, t. II, 1818.
[2] Brault, Les artérites, leur rôle en pathologie.
[3] Paget, *On fatty Degeneration*, *Lond. Med. Gaz.*, 1850.
[4] Robin, *Mémoires de la Soc. de Biologie*, t. I. 1850.
[5] Vulpian, Leçons de physiologie générale et comparée du système nerveux, 1886.

[P. LE NOIR.]

superficielles ou profondes, qu'elles siègent sur les gros vaisseaux veineux, ou sur les veinules de petit calibre. Les parois des veines variqueuses s'épaississent; la tunique moyenne est envahie par du tissu conjonctif au milieu duquel se forment des dépôts calcaires, fait d'ailleurs assez rarement observé. Les fibres musculaires sont atteintes de dégénérescence granulo-graisseuse.

Système lymphatique. — Seuls les ganglions ont été étudiés; ils sont en général atrophiés et présentent une pigmentation plus ou moins accentuée suivant les régions (Lancereaux [1], Liouville [2]).

L'étude du sang chez le vieillard devrait suivre l'exposé des altérations anatomiques de l'appareil circulatoire, mais en raison de l'intérêt que présente cette question au point de vue de la nutrition nous préférons l'ajourner au moment où nous passerons en revue les différentes fonctions du vieillard.

Appareil respiratoire. — Ce chapitre doit comprendre non seulement l'exposé des altérations de l'appareil respiratoire proprement dit, mais encore les modifications imprimées par l'âge au squelette du thorax, modifications qui retentissent si activement sur les fonctions du poumon.

Le thorax considéré dans son ensemble a subi une sorte de retrait qui en diminue la capacité. Les parois ont perdu une partie de leur élasticité, les espaces intercostaux sont diminués, le bord inférieur de la cage thoracique se rapproche de la crête iliaque.

En effet, la soudure des différentes pièces du sternum d'une part, l'ossification des cartilages costaux d'autre part expliquent la perte de l'élasticité. Les côtes atteintes d'ostéoporose redressent leur courbure et de ce fait le sternum se trouve porté en avant. Les disques intervertébraux en s'amincissant diminuent la hauteur du rachis et l'incurvent de façon à déterminer une cyphose parfois assez accentuée. Enfin les muscles des parois sont atrophiés.

L'appareil respiratoire est modifié dans ces différentes parties. Les lésions signalées par Magendie [3], ont été étudiées plus tard par Hourmann et Dechambre [4]. Les conduits aériens (larynx, trachée, bronches) se sont graduellement ossifiés. On sait qu'il s'agit d'un travail comparable à celui qui se passe dans les os au moment de leur développement.

Plus précoce chez l'homme que chez la femme cette ossification débute par le cartilage thyroïde pour atteindre tous les cartilages du larynx, puis ceux de la trachée et des bronches.

Les modifications de la muqueuse laryngo-bronchique consistent dans l'épaississement du tissu conjonctif, la diminution des fibres élastiques et

(1) LANCEREAUX, Traité d'anatomie pathologique, t. II, p. 525.

(2) LIOUVILLE, Contribution à l'étude de l'adénopathie médiastine principalement observée chez le vieillard. *Arch. de phys.*, 1869.

(3) MAGENDIE, Mémoire sur la structure du poumon de l'homme. *Journal de physiologie expérimentale*, t. I, 1821.

(4) HOURMANN et DECHAMBRE, *Archives générales de médecine* 1835.

des fibres musculaires, et la décoloration des couches les plus superficielles.

Les poumons, d'une teinte grisâtre, ardoisée, ont subi une atrophie générale qui se traduit par une diminution de poids. Geist[1] a trouvé que de 65 à 85 ans le poids moyen du poumon gauche est chez l'homme de 438 grammes et de 380 grammes chez la femme et celui du poumon droit respectivement de 570 et de 409 grammes. Au-dessus de 85 ans le poumon gauche pèse seulement 350 et 358 grammes; le poumon droit 438 et 380 grammes.

Les cellules pulmonaires sont déformées, elles s'allongent, puis deviennent irrégulières, leurs parois s'atrophient et les cavités se laissent dilater. Rossignol[2], comparant les dimensions moyennes des alvéoles aux différents âges, a trouvé que de 0,20 à 0,23, chiffres observés entre 18 et 40 ans, elles s'élevaient à 0,30 entre 50 et 60 ans, et 0,34 entre 70 et 89 ans.

Ces altérations atteignent parfois aux sommets un degré tel qu'il s'y forme des cavités communiquant les unes avec les autres, état qui a été à nouveau étudié par W. Jenner, Fraentzel et Eppinger.

L'évolution de ces lésions a été différemment interprétée par les auteurs. Villemin[3] y voit surtout une altération nutritive; pour lui l'épithélium alvéolaire dont le noyau s'est préalablement hypertrophié subit la tranformation granulo-graisseuse et disparaît. Ainsi se trouve constituée au travers de la paroi une communication entre deux alvéoles voisins. Ce travail en se répétant détruit la paroi sur une grande étendue. Sous l'influence des fibres élastiques ce qui reste de la paroi se rétracte et forme un petit moignon. Pour Eppinger, au contraire les fibres élastiques seraient les premières atteintes, elles s'aminciraient et par leur rupture elles amèneraient la déchirure des parois alvéolaires. Boulatow[4] a décrit les altérations des fibres élastiques qui seraient épaissies, ondulées, de forme irrégulière, souvent raccourcies.

Les autres éléments du poumon sont également lésés. Les vaisseaux sont comprimés et étirés, leur calibre diminue progressivement jusqu'à l'oblitération. Le tissu conjonctif des parois alvéolaires s'atrophie, le tissu conjonctif intra-alvéolaire s'atrophie ou s'hypertrophie. Les fibres musculaires des bronches s'atrophient également. Les altérations athéromateuses des artères bronchiques signalées par M. Demange n'ont pas été constatées par Cornil et Ranvier. En résumé c'est un emphysème plus ou moins généralisé qui se produit dans le poumon sous l'influence de la sénilité.

Il est encore une lésion presque constante chez le vieillard, physiolo-

(1) Geist, *Klinik der Greisenkrankheiten*. Erlangen, 1860.
(2) Rossignol, Recherches sur la structure intime du poumon, *Mém. de l'Acad. de médecine belge*, 1844.
(3) Villemin, *Archives de médecine*, 1866.
(4) Boulatow, Lésions des fibres élastiques des poumons dans la vieillesse. Saint-Pétersbourg, 1897.

gique pour ainsi dire, plus ou moins accentuée suivant l'âge et les conditions où l'individu s'est trouvé pendant son existence, c'est l'anthracose due à la pénétration des poussières de charbon. Plus accentuée aux sommets et sur les bords antérieurs la coloration noire se localise sur certains lobules. La matière charbonneuse pénètre dans les cellules endothéliales et surtout dans les vaisseaux lymphatiques ainsi que le démontre la localisation à la périphérie et au centre du lobule. De là elles gagnent la plèvre où elles contribuent à former des villosités, constituant de petites houppes reliées à la plèvre par un pédicule.

Les ganglions bronchiques sont également chargés de matières charbonneuses.

Notons en dernier lieu la sclérose du sommet du poumon signalée par Cruveilhier et qui n'est vraisemblablement, comme cet auteur l'a fait remarquer, que le reliquat d'une affection tuberculeuse ou d'une broncho-pneumonie.

La plèvre est épaissie, prend une coloration blanchâtre, parfois il y a des adhérences surtout vers le sommet, parfois aussi on y observe des plaques cartilagineuses ou calcaires.

Appareil digestif. — Les modifications les plus apparentes portent sur l'appareil de la dentition. La perte des dents est en effet un des caractères les plus constants de la vieillesse, bien que certains sujets aient pu conserver intact leur système dentaire jusqu'à l'âge le plus avancé.

Les dents jaunissent et leur émail disparaît, le bulbe dentaire s'atrophie. L'oblitération du trou nourricier, la gingivite expulsive concourent à déterminer la disparition progressive des dents qui se déchaussent, deviennent branlantes et tombent. Les incisives et plus encore les canines inférieures sont plus longtemps respectées.

Lassaigue et Bibra ont démontré par l'analyse chimique que les dents des vieillards sont moins riches en matières inorganiques et contiennent proportionnellement plus de matières organiques que celles de l'adulte.

La chute des dents est suivie de l'atrophie des alvéoles qui sont comblés; la gencive s'épaissit, prend une coloration blanche et acquiert peu à peu une résistance qui lui permet de participer au travail de la mastication.

Les maxillaires eux-mêmes subissent des modifications dans leur configuration extérieure et reprennent une partie des caractères qu'ils avaient dans l'enfance. La partie alvéolaire s'atrophie et se résorbe: il en résulte une diminution dans la hauteur du corps de l'os, le canal dentaire se rapproche du bord supérieur comme chez le fœtus. Également comme au premier âge de la vie, l'angle que forme le corps avec la branche montante devient obtus.

Le maxillaire supérieur est modifié par l'élargissement du sinus et l'effacement de sa tubérosité. Le diamètre vertical de la face diminue de 3 à 4 centimètres. Les joues, par suite du raccourcissement des parois

solides de la cavité buccale deviennent trop longues; elles tombent et s'insinuent dans le sillon intermaxillaire.

La cavité buccale se trouve rétrécie, la muqueuse est pâle, anémiée (Geist[1]). La langue paraît moins épaisse, par suite de l'atrophie des muscles qui la composent.

Les modifications que la vieillesse apporte au tube digestif ont été étudiées par Hutin[2], et Natalis Guillot[3]. L'estomac est dilaté ou rétracté selon que les parois et surtout la couche musculaire est atrophiée ou hypertrophiée. La muqueuse est lisse et unie dans le premier cas, irrégulière et plissée dans le second. De toute façon, elle est anémiée, grisâtre. Les glandes sont soit atrophiées, soit en état de dégénérescence graisseuse, quelques-unes transformées en kystes. Le tissu conjonctif sous-muqueux est plus développé que chez l'adulte.

L'intestin a subi des modifications analogues. Sa muqueuse est blanche, diminuée d'épaisseur; elle devient lisse, les villosités et les glandes atrophiées ne faisant plus saillie. Les fibres musculaires sont atrophiées, parfois en état de dégénérescence graisseuse. La paroi intestinale est moins riche en vaisseaux. Barth[4] et Geist ont signalé la présence de petites hernies de la muqueuse à travers les fibres musculaires dissociées. Ces diverticules communiquent avec la cavité intestinale et existent surtout sur le trajet du gros intestin.

Les glandes annexes du tube digestif doivent aussi être étudiées.

Les glandes salivaires paraissent épargnées; elles peuvent participer à l'atrophie générale des organes. Le foie est souvent déplacé; il est abaissé et dévié vers la ligne médiane. Les modifications que subit le squelette du thorax et les déformations rachidiennes sont la raison de ces changements de position. Le poids est modifié, Geist[5] sur 220 pesées a trouvé :

Age.	Hommes.	Femmes.
De 60 à 70 ans.	1257 grammes.	1220 grammes.
De 70 à 80 ans.	1295 —	1052 —
De 80 à 90 ans.	825 —	750 —

Dans 9 cas où il n'existait pas d'autre lésion que l'atrophie sénile, M. Demange a trouvé les poids suivants :

Hommes.		Femmes.	
Age.	Poids.	Age.	Poids.
74 ans	1200 grammes.	70 ans	745 grammes.
75 ans	1240 —	77 ans	1050 —
75 ans	270 —	80 ans	950 —
79 ans	1050 —	89 ans	622 —
85 ans	880 —		

(1) Geist, *Loc. cit.*, p. 47.
(2) Hutin, Recherches d'anatomie physiologique et pathologique de la membrane muqueuse gastro-intestinale, 1876.
(3) Natalis Guillot, Recherches anatomiques sur la membrane muqueuse du canal digestif, *Journal l'Expérience*, 1837.
(4) Barth. Société anatom., 1851.
(5) Geist, *Loc. cit.*

Sur 100 autopsies faites à la Salpêtrière, le poids moyen du foie était de 1098 grammes.

La couleur est moins accentuée, elle est pâle et jaunâtre; la consistance est augmentée, la surface légèrement granuleuse. La capsule de Glisson, plus adhérente que normalement, est épaissie, elle présente des plaques dures et opaques. A la coupe, on est frappé de la pâleur du parenchyme hépatique.

L'examen histologique pratiqué par M. Duplaix a montré l'existence d'une sclérose limitée aux espaces portes sans tendance à l'extension. L'artérite existerait suivant cet auteur d'une façon constante. M. Demange a constaté ces lésions dans deux cas et a, dans un troisième, noté l'absence de sclérose et d'artérite. Les veines sont épaissies (Tonnel) (1). Les cellules hépatiques sont atrophiées; elles renferment plus de pigment biliaire et paraissent plus granuleuses.

La vésicule biliaire, souvent adhérente au foie ou aux organes voisins, est diminuée de volume, ses parois sont hypertrophiées; on a noté l'oblitération complète de la cavité de la vésicule. La fréquence des calculs biliaires dans la vieillesse est un fait bien connu.

Le pancréas serait, d'après Canstadt, la glande la plus atrophiée du fait de l'involution sénile. Sclérosé, ne formant quelquefois plus qu'un cordon fibreux, il ne présente plus à la coupe sa disposition ordinaire, les canaux excréteurs sont souvent oblitérés.

La rate est petite; Geist indique les poids suivants :

Age.	Hommes.	Femmes.
De 60 à 70 ans.	139 grammes.	140 grammes.
De 70 à 80 ans.	97 —	112 —
De 80 à 90 ans.	92 —	81 —

Brousse a trouvé un poids moyen de 112 grammes.

En même temps qu'elle s'atrophie, la rate devient plus dure, sa capsule s'épaissit, présente des plaques cartilagineuses et calcaires. Le parenchyme est dur à la coupe, les travées conjonctives sont épaissies, la sclérose envahit tout l'organe qui se trouve presque exclusivement constitué par le tissu conjonctif; les vaisseaux sont fortement sclérosés, beaucoup sont oblitérés. Les glomérules de Malpighi sont étouffés et atrophiés, la pulpe splénique est notablement réduite. Souvent il existe un athérome notable de l'artère splénique (Pilliet) (2).

Appareil urinaire. — *Reins.* — Longtemps l'étude du rein sénile fut confondue avec celle des néphrites chroniques.

Charcot avait distingué le rein sénile de la néphrite interstitielle mais depuis, des travaux assez nombreux ont porté sur le rein des vieillards et

(1) Tonnel, *Contribution à l'étude du foie sénile.*
(2) Pilliet, Soc. de Biologie, 1892.

en ont donné une description complète. Nous citerons la thèse de Lemoine (1) les recherches de M. Demange (2) et celles de son élève Sadler (3); le mémoire de M. Ballet (4); enfin le travail plus récent de Launois (5)

Le rein sénile est généralement atrophié, contrairement à l'opinion de Rayer, mais cette atrophie présente de grandes variétés; et parfois elle est à peine appréciable : M. Ballet admet qu'elle existe dans la moitié des cas. Le poids du rein peut tomber à 65 grammes pour le rein droit et 65 grammes pour le rein gauche; il serait en moyenne de 99gr,7 et de 105gr,8 (Demange). Le rein sénile est petit, rétracté, jaune, bosselé à sa surface, granuleux, pâle et anémique; il présente souvent des kystes remplis d'un liquide jaune de composition analogue à l'urine.

La capsule adhère fortement; elle est épaissie. La consistance du rein est augmentée; à la coupe, on constate que la substance corticale est diminuée d'épaisseur. Les artères rénales sont athéromateuses et d'après M. Demange le degré de l'athérome serait toujours en rapport avec le degré d'atrophie du rein. L'examen histologique montre l'existence d'une sclérose diffuse, nullement systématisée, pouvant être généralisée ou non. La sclérose étouffe les éléments du rein; les glomérules sont atrophiés et scléreux; les tubes contournés, comprimés sur certains points, sont élargis sur d'autres. Cette sclérose est diversement interprétée; tandis que la majorité des auteurs avec M. Demange, pensent qu'elle est d'origine vasculaire, M. Ballet lui attribue une origine épithéliale.

Les canaux excréteurs présentent des altérations en rapport avec leur structure. L'uretère est souvent dilaté; sa muqueuse est hérissée de petites granulations et prend une coloration grisâtre ou blanchâtre. Les parois du conduit sont épaissies par suite de l'hypertrophie des fibres musculaires et du développement du tissu conjonctif; les vaisseaux capillaires sont atteints d'artérites. La vessie a également ses parois plus épaisses; sa muqueuse grisâtre ou violacée est moins mobile sur les parties sous-jacentes, souvent elle est soulevée par les saillies que forme la couche musculaire hypertrophiée. L'augmentation des faisceaux musculaires est en rapport avec l'hypertrophie prostatique et avec l'obstacle qui en résulte pour l'expulsion de l'urine. Le tissu conjonctif sous-muqueux et celui qui existe entre les faisceaux musculaires existe en plus grande quantité qu'à l'état normal. Launois a signalé la constance des altérations athéromateuses des vaisseaux vésicaux.

Prostate. — La prostate est souvent hypertrophiée chez le vieillard, mais cette hypertrophie est loin d'être constante (56 fois sur 164 sujets âgés de plus de 60 ans d'après Thomson).

En dehors de l'hypertrophie vraie, il existe des modifications que

(1) Lemoine, *Sur le rein sénile*. Th. de Paris, 1876.
(2) Demange, *Revue médicale de l'Est*, 1879.
(3) Sadler, Thèse de Nancy, 1879.
(4) Ballet, Contribution à l'étude du rein sénile, *Revue de médecine*. 1881.
(5) Launois, *Appareil urinaire du vieillard*. Th. de Paris, 1885.

Launois a toujours rencontrées chez les sujets âgés de plus de soixante ans et qu'il résume ainsi : « Il existe autour de la glande une capsule fibreuse circulaire avec nombreux prolongements ramifiés à l'intérieur; ces prolongements séparent les culs-de-sac arborescents des glandes prostatiques et forment des travées intracineuses. Les travées sont uniquement formées de tissu fibreux, et de fibres musculaires lisses assez volumineuses, mais en petit nombre. La lobulation de la glande est complètement produite : sur une coupe on trouve trois ou quatre masses arrondies ou ovalaires plus ou moins volumineuses. »

Ces petites masses comprennent au centre des culs-de-sac glandulaires et à la périphérie une couche fibro-musculaire, ce sont les fibro-myomes des auteurs, dénomination inexacte car l'élément glandulaire y participe plus encore que les fibres musculaires et le tissu conjonctif. Ces adéno-fibro-myomes comme les désigne Launois peuvent être plus volumineux et plus nombreux. C'est à la présence de pareilles tumeurs qu'est due l'hypertrophie de la prostate qui n'est ainsi que l'exagération de l'état normal chez le vieillard.

L'existence de calculs est aussi constante dans l'âge avancé. (Voir CONCRÉTIONS.) Le réseau artériel de la prostate est généralement multiplié ; les artérioles sont atteintes d'endopériartérite.

Lusena[1] fait remarquer que chez le vieillard l'élément glandulaire l'emporte sur l'élément musculaire tandis que chez l'adulte les deux éléments sont en quantités égales.

Appareil génital. — La diminution ou la disparition de la fonction génitale a pu être considérée aussi bien chez l'homme que chez la femme comme le premier symptôme de la vieillesse et elle en constitue en tout cas un des caractères les plus importants.

Les modifications apportées par l'âge se traduisent par la flaccidité, la pigmentation des organes génitaux externes, la disparition graduelle des poils du pubis auxquelles correspondent des changements beaucoup plus importants dans la structure des organes internes, testicules, ovaires, utérus.

Les testicules étudiés par Arthaud[2], et par Desnos[3], sont les plus atteints. L'atrophie des glandes sexuelles se traduit par une diminution de poids et de volume. Geist indique entre 60 et 90 ans un poids de 10 à 15 grammes au lieu du poids normal moyen de 21 grammes; Duplay[4], a constaté après 70 ans un poids de 11 à 12 grammes. Desnos enfin résume ses recherches dans le tableau suivant :

De 60 à 70 ans	14,10 grammes.
De 70 à 80 ans	12,90 —
De 80 à 90 ans	11,50 —

(1) LUSENA, *Anat. Anz.* XI, 15, p. 599.
(2) ARTHAUD, Thèse de Paris, 1885.
(3) DESNOS, *Mémoire couronné par l'Académie des sciences*, 1885.
(4) DUPLAY, Mémoires de 1843-1855, *Archives gén. de méd.*

Les dimensions de l'organe subissent une diminution encore plus accentuée. Il en résulte une augmentation de la consistance avec perte de l'élasticité normale de la glande.

La tunique vaginale est dans près d'un tiers des cas (37 fois sur 129 d'après Desnos) distendue par une sérosité peu abondante. L'épaississement de la séreuse est constant, il prédomine au niveau du repli qu'elle forme pour tapisser l'épididyme, c'est-à-dire près du pédicule vasculaire. Les vaisseaux qui constituent ce pédicule sont entourés de tractus fibreux hypertrophiés qui les compriment ; les adhérences entre les deux feuillets de la vaginale ne sont pas rares.

Pour M. Desnos tantôt les veines spermatiques seraient variqueuses au point de constituer parfois une véritable varicocèle, tantôt au contraire les vaisseaux seraient diminués de nombre et de calibre.

MM. Lannelongue et Doumenge ont également signalé l'existence de dilatations variqueuses au niveau de la queue de l'épididyme. Cet organe est en outre souvent le siège de productions kystiques peu volumineuses. Sur une coupe du testicule on constate que les altérations séniles portent sur les différentes parties de la glande. La tunique albuginée est épaissie, le tissu conjonctif a pris un développement exagéré ; les tubes séminifères sont étouffés, leur calibre est rétréci et leur cavité obstruée par des cellules épithéliales dont beaucoup sont en voie de dégénérescence granulo-graisseuse ; la membrane propre du tube subit l'évolution fibreuse. Il faut noter encore l'endopériartérite des petits vaisseaux. Les lésions épididymaires sont moins accusées que celles du testicule. Augmenté de volume pendant une première période de congestion, l'épididyme s'atrophie quand la sclérose et l'oblitération des tubes séminifères prédominent. Le canal déférent conserve en général sa perméabilité et sur 60 cas Desnos ne l'a trouvé que 5 fois oblitéré.

Les altérations anatomo-pathologiques de la verge chez le vieillard ont été étudiées par M. Chouryguine [1]. Cet auteur décrit des lésions des vaisseaux et des nerfs ; il a constaté la sclérose de l'artère dorsale, de ses branches et des artères profondes de la verge ; les artères de petit calibre étaient moins atteintes ; les capillaires présentaient parfois de la dégénérescence vitreuse de leur paroi. Les veines étaient tantôt dilatées, tantôt retrécies et sclérosées. Les fibres nerveuses de la verge restent indemnes jusqu'à un âge très avancé, bien que l'auteur signale la sclérose des vaisseaux des nerfs dès l'âge de soixante ans. Par contre les corpuscules de Meissner, les terminaisons nerveuses des corpuscules génitaux, sont le siège de modifications qui aboutissent à l'atrophie. Les aréoles caverneuses, dilatées ou non présentaient un développement exagéré du tissu conjonctif.

L'examen du renflement lombaire de la moelle n'a fait voir aucune altération en rapport avec les constatations précédentes.

[1] CHOURYGUINE, 18 déc. 1897 et *Sem. Méd.*, 22 janvier 1898.

[*P. LE NOIR.*]

Chez la femme les modifications sont bien plus importantes : les ovaires s'atrophient, leur surface inégale et bosselée est sillonnée de cicatrices et la capsule fibreuse de l'organe est épaissie. La couche superficielle ovigène diminue, les vésicules ovariennes disparaissent. La zone centrale hypertrophiée constitue la majeure partie de l'organe, elle contient de petits kystes, vestiges des corps jaunes (Sappey[1]). L'utérus lui-même n'est pas moins altéré. Son poids qui à l'âge adulte est de 35 à 45 grammes chez la femme nullipare et de 60 à 70 grammes chez la femme qui a eu des enfants tombe à 31 grammes et même à 17 grammes. La forme de la matrice se modifie; elle devient globuleuse, tandis que le volume diminue. La cavité du corps persiste quoique diminuée, celle du col peut être complètement oblitérée et à l'union du corps avec le col existe parfois un rétrécissement. Le tissu de l'organe devient dur; souvent on y observe des corps fibreux en voie d'atrophie ou de calcification. Les artères sont athéromateuses (Depaul et Gueniot). Les trompes sont souvent oblitérées, l'épithélium vibratile disparaît à leur niveau ainsi que sur la muqueuse utérine.

Si nous signalons la flaccidité des grandes lèvres, la teinte vineuse que prend la vulve, enfin l'atrophie des glandes mammaires nous aurons complété l'énumération des modifications survenues dans l'appareil génital de la femme après la ménopause.

Appareil locomoteur et squelette. — Le squelette humain se modifie avec l'âge : nous savons que la taille diminue : nous avons signalé les transformations que subissent les os de la face, la cage thoracique, il nous faut maintenant montrer ce que deviennent pendant la vieillesse les autres parties du squelette.

Crâne. — Les os du crâne se soudent entre eux. Cette soudure débute en moyenne vers quarante ou quarante-cinq ans pour être complète de soixante-quinze à quatre-vingts ans. Cependant même à cet âge les sutures sont encore visibles à la face externe, et ce n'est que dans l'extrême vieillesse, vers quatre-vingt-dix ans que les différentes pièces qui composent le crâne sont réunies intimement sans qu'il soit possible d'établir entre elles aucune ligne de démarcation. En même temps les parois du crâne s'amincissent, surtout au niveau des pariétaux. La face externe prend un aspect uni; seuls les sillons vasculaires persistent. Les canaux veineux du diploé augmentent de volume. Le crâne devient plus fragile.

Rachis. — La colonne vertébrale diminue de hauteur dans la vieillesse et le rapport qui existe normalement entre les différents segments du corps s'en trouve altéré. Nous avons vu que la taille s'abaissait de 5 à 7 centimètres, cette perte est presque en entier due aux modifications du rachis.

[1] Sappey, *Traité d'Anatomie*, t. IV, p. 729.

Plusieurs causes interviennent pour provoquer cette diminution de longueur du rachis. C'est d'abord le tassement que subissent les corps vertébraux; puis la diminution de hauteur des disques intervertébraux et la soudure de certaines pièces qui composent le rachis. Le coccyx se soude au sacrum et cet os se soude également à la cinquième vertèbre lombaire; des vertèbres se réunissent. La colonne vertébrale perd ainsi de sa mobilité et elle s'infléchit en avant. Les modifications de courbure qui résultent du plus grand affaissement des corps vertébraux à leur partie antérieure qu'à leur partie postérieure concourent pour la plus grande part à la diminution de la taille.

Les modifications du thorax nous sont connues; il est inutile d'y revenir.

Bassin. — Les changements dans la constitution du bassin sont surtout apparents chez la femme. Les fosses iliaques s'effacent, la cavité cotyloïde s'élargit et les os iliaques tendent à devenir horizontaux. La soudure des os peut s'effectuer.

Ce qui caractérise en résumé le squelette du vieillard ce sont la diminution de largeur de la plupart des os, l'amincissement de plusieurs d'entre eux, la soudure des différentes pièces qui constituent les articulations et enfin les modifications de la courbure du rachis.

L'étude de la structure de l'os du vieillard, la connaissance de sa composition chimique vont nous rendre compte de ces faits. Les os sont atrophiés, mais l'atrophie s'observe surtout sur les os plats et plus spécialement sur les os du crâne; parmi ces derniers c'est au niveau des bosses pariétales que la lésion est à son maximum; le diploé s'amincit, la lame externe diminue d'épaisseur de même que la lame interne mais sur cette dernière le travail de résorption est plus lent et moins accentué. Cet amincissement de la paroi osseuse peut être telle que l'os devienne transparent, il peut même aboutir à la destruction complète de la paroi osseuse et donner naissance à une perforation.

L'atrophie ne porte que sur une partie de l'os, la surface atteinte est généralement ovalaire, elle peut avoir jusqu'à 90 millimètres de long et 55 millimètres de large (Sauvage). A la périphérie de cette zone il se forme une sorte de bourrelet produit par l'agrandissement des cellules du diploé, sans augmentation d'épaisseur des lames internes et externes qui sont diminuées comme sur les autres points de l'os.

Sur les os courts et sur les os longs, l'atrophie est secondaire, mais une autre lésion prédomine : c'est l'ostéoporose sénile. Cette altération consiste en une raréfaction du tissu osseux par agrandissement des espaces médullaires avec amincissement du tissu compact.

Le périoste adhère plus intimement à l'os, il est plus fibreux; les trous nourriciers de l'os se rétrécissent et souvent s'oblitèrent. La moelle est moins riche en cellules adipeuses, on y observe des cellules semblables à celles de la moelle fœtale. Du tissu conjonctif se développe dans les espaces médullaires.

[P. LE NOIR.]

Les causes de cette modification dans la structure du tissu osseux peuvent être trouvées dans l'altération du périoste, dans l'oblitération des trous nourriciers, dans les altérations des canaux de Havers qui sont dilatés ou atrophiés. Enfin M. Demange après Durand-Fardel et Sauvage montre la coïncidence des lésions athéromateuses des artères avec les modifications de l'os.

Les changements qui surviennent dans la composition chimique des os chez le vieillard ont été différemment appréciés par les auteurs qui ont étudié cette question. D'après Bibra, Frerichs, Davy il y aurait augmentation des sels calcaires chez le vieillard ; tandis que pour Nélaton, Starck, Lehmann, Fremy, le rapport entre les différents éléments chimiques du tissu osseux serait peu différent de ce qu'il est à l'âge adulte. Enfin pour Sappey l'élément minéral après avoir augmenté depuis l'enfance jusqu'à l'âge adulte subirait une déperdition dans l'extrême vieillesse.

Volkmann a constaté que chez l'enfant et chez le vieillard la graisse contenue dans les os est moins abondante que chez l'adulte.

Hugo Rippert a décrit une altération des os qui s'observerait chez le vieillard, altération très voisine de l'ostéomalacie et qui consisterait chimiquement dans la décalcification et la destruction de la substance osseuse fondamentale.

Cartilages et articulations. — Les cartilages sont atteints par l'infiltration graisseuse de leurs capsules et par la calcification.

La première de ces altérations est surtout appréciable au niveau des cartilages costaux et laryngés où l'on peut voir toutes les cellules complètement remplies de gouttelettes de graisse ; cette transformation graisseuse, se traduit par une coloration jaune du cartilage.

L'on a discuté pour savoir si les cartilages étaient atteints dans l'âge avancé d'ossification ou de calcification. La première opinion soutenue par Boeckel a été combattue par MM. Cornil et Ranvier, qui ont montré qu'il y avait réellement dépôt de granulations calcaires dans la capsule et dans la substance fondamentale de l'os.

Les articulations des vieillards sont le siège d'altérations analogues à celles que l'on constate dans l'arthrite sèche. Les surfaces articulaires sont usées, les cartilages peuvent disparaître ; les os sont privés de leur revêtement cartilagineux et les cartilages diarthrodiaux sont infiltrés de dépôts calcaires.

Muscles. — Les muscles du vieillard sont diminués de volume : ils sont pâles, décolorés, moins élastiques et moins fermes qu'à l'état normal.

Vulpian a démontré que les granulations graisseuses que l'on constate normalement dans la fibre musculaire peuvent exister en nombre tel qu'il se produit une véritable infiltration graisseuse de la fibre musculaire. Cette dégénérescence graisseuse n'affecte aucune localisation spéciale et a une tendance à se généraliser, elle peut même atteindre les fibres musculaires de la vie organique Rattachées par Leyden à une altération

médullaire, ces altérations seraient plutôt, d'après Hayem, le fait de l'athérome et de l'adultération du sang.

Peau et annexes. — Les modifications dans l'aspect de la peau sont un des caractères les plus constants de la vieillesse. C'est, en grande partie, aux altérations que présentent la peau et ses annexes que l'on reconnaît le plus aisément l'âge d'un individu. Les rides ne sont-elles pas un des premiers signes de l'âge mûr? Localisées d'abord à certaines régions, aux tempes, elles se montrent sur tout le visage et, dans un âge avancé, s'observent sur toute la surface du corps. La peau est alors sillonnée de plis qui lui donnent un aspect craquelé; elle perd son élasticité, ne revient que lentement sur elle-même quand on lui fait un pli; cette flaccidité jointe à l'amaigrissement général de l'organisme, la fait paraître trop grande pour lès parties qu'elle recouvre. En même temps l'aspect du tégument se modifie, la coloration rosée fait place à un teint mat, quelquefois grisâtre, la surface est sèche et rugueuse.

Étudions quelles sont les altérations anatomiques qui correspondent à ces changements d'aspect. Le derme a diminué d'épaisseur; c'est un fait mis en évidence par Cruveilhier, Virchow, Charcot, Neumann; mais l'étude histologique la plus complète a été fournie par Patenostre (¹).

Les différentes parties constituantes du derme sont atrophiées. Les fibres conjonctives et surtout les fibres élastiques sont diminuées d'épaisseur. Ces dernières se fendillent, se divisent dans le sens de la longueur et finissent par se réduire en granulations fines. La dégénérescence graisseuse du derme signalée par Neumann, serait moins fréquente d'après Patenostre. On peut encore observer des granulations pigmentaires.

Les papilles diminuent de volume, et l'on doit signaler la même atrophie de tout le système musculaire de la peau. Le réseau vasculaire est altéré dans ses différentes parties. Les veines sont dilatées; elles sont fréquemment, surtout aux veines inférieures, atteintes de varices.

Neumann pensait que les artères étaient également dilatées, mais l'on admet généralement, au contraire, avec Kolliker et Patenostre, qu'il n'en est rien, que l'athérome est une modification des plus fréquentes et que les artérioles sont le siège d'endo-périartérite.

La rupture de ces artérioles athéromateuses produit un véritable infarctus hémorragique et donne ainsi naissance à ces ecchymoses cutanées si souvent observées chez le vieillard (Bouchard). L'infiltration pigmentaire des parois a été notée par Neumann.

L'épiderme s'amincit et c'est la couche profonde de Malpighi qui serait surtout atrophiée. Les parties superficielles se détachent irrégulièrement, la desquamation donne naissance à de petites écailles qui, se mêlant aux sécrétions des glandes sébacées, forment un dépôt sur la surface du tégument.

Quant aux productions connues sous le nom de verrues plates sébor-

(¹) Patenostre, Thèse de Paris, 1877.

rhéiques des vieillards, elles existent fréquemment sur la peau des vieillards; mais elles peuvent s'observer également sur des sujets jeunes (Brocq). Ce ne sont donc pas des altérations propres à la sénilité.

Les auteurs ne décrivent aucune modification des glandes sudoripares; les lésions des papilles du tact nous sont également inconnues.

Les ongles parfois hypertrophiés, surtout aux membres inférieurs où ils peuvent présenter un aspect corné, sont d'ordinaire durs et cassants. Ils s'accroissent lentement, présentent une striation longitudinale; ils peuvent subir la transformation épidermique (Suchard).

Le système pileux est un des premiers atteint. La décoloration, la chute des cheveux et des poils caractérisent la vieillesse. Ces premiers signes de l'involution sénile apparaissent à une date variable; ils marchent généralement de pair; mais l'alopécie peut être précoce; elle reconnaît alors une cause locale ou générale indépendante de la sénilité. L'alopécie sénile débute par le sommet de la tête, les parties antéro-latérales sont ensuite atteintes, les cheveux tombent, deviennent de plus en plus rares; à leur place apparaissent encore quelques poils follets, puis la calvitie devient complète; le cuir chevelu s'amincit, la peau s'atrophie, prend un aspect lisse et brillant. La barbe et les poils ne sont que tardivement atteints par l'alopécie qui, d'ailleurs, même au cuir chevelu, n'est jamais complète. Chez la femme, la chute des cheveux est bien moins accentuée et la calvitie est exceptionnelle.

La décoloration des cheveux est à peu près aussi marquée dans les deux sexes; elle se manifeste d'abord aux tempes, puis s'étend à la totalité de la chevelure et au reste du système pileux. La décoloration des cheveux résulte de l'atrophie des glandes sébacées.

Système nerveux. — Les méninges cérébrales comme les méninges rachidiennes sont modifiées dans leur aspect. La dure-mère est épaissie, elle adhère souvent à la face externe du crâne.

L'arachnoïde épaissie prend une apparence fibreuse; on y remarque des traînées osseuses le long des vaisseaux, parfois des plaques dures d'apparence osseuse ou cartilagineuse.

La pie-mère souvent adhérente, devient louche, et est aussi le siège de plaques ossiformes. Les corpuscules de Pacchioni sont plus nombreux, plus étendus.

Le volume de l'encéphale diminue avec l'âge, fait signalé par Haller, Soemmering, Fischer. Du fait de cette diminution, l'espace libre qui existe normalement entre la surface externe du cerveau et le crâne se trouve augmenté; le liquide céphalo-rachidien, pour combler le vide, est plus abondant. Les circonvolutions s'atrophient; d'abord au niveau de la face convexe et principalement celles du lobe moyen. La surface externe du cerveau présente une coloration plus pâle, un aspect plus irrégulier, les sillons qui séparent les circonvolutions sont élargis, la cavité des ventricules est agrandie.

Le poids du cerveau est également diminué chez le vieillard. Il serait, d'après Geist, de 1064 à 1025 grammes chez l'homme, et de 979 à 942 grammes chez la femme au delà de soixante-cinq ans, tandis qu'entre quarante et cinquante ans le poids serait de 1200 à 1400 grammes chez l'homme et de 1100 à 1500 grammes chez la femme.

Broca admet, d'après les statistiques de Wagner, que le poids de l'encéphale diminue de 60 à 80 grammes; Ph. Rey admet que le poids du cerveau atteint son maximum à l'âge de 30 ans chez l'homme et de 25 ans chez la femme. A partir de cette époque, il subit une diminution qui est surtout accentuée à partir de 65 ans.

Brousse, en se rapportant aux relevés de mensurations faites à la Salpêtrière, donne chez la femme une diminution moyenne de 100 grammes. Le cervelet ne paraît pas changer sensiblement de poids aux différentes périodes de la vie. Le poids spécifique, suivant Desmoulin, diminue de 1/15 à 1/20 après 70 ans.

La consistance du cerveau est diminuée. A la coupe, l'on constate surtout l'atrophie du corps strié.

Au microscope, les lésions que l'on observe portent sur les éléments nerveux et sur les vaisseaux. La dégénérescence pigmentaire ou colloïde, l'atrophie des cellules coïncident avec le développement de la névroglie. Les corps amyloïdes existent en grand nombre dans la substance blanche.

Les vaisseaux sont athéromateux; les capillaires sont en état de dégénérescence graisseuse. Cette artérite des vaisseaux cérébraux, démontrée par les recherches de Charcot et Bouchard, est l'origine d'un état spécial de la substance cérébrale décrit par M. Durand-Fardel sous le nom d'état criblé du cerveau. Il s'agit de petits foyers de ramollissement comme l'ont montré Prevost et Coutard.

La constitution chimique du cerveau est modifiée. La graisse diminuée, la quantité de phosphore devient inférieure à celle que l'on constate chez l'adulte, bien que la proportion relative de cet élément soit accrue (Bibra).

La moelle sénile est atrophiée, mais à un degré moindre que le cerveau. La consistance est plus ferme, la coloration est grisâtre et non blanche comme chez l'adulte.

Leyden, Duplaix, Demange, ont étudié au point de vue histologique les modifications que la sénilité apporte à la structure de la moelle. Ces auteurs ont constaté les faits suivants : L'existence d'un grand nombre de corps amyloïdes, surtout dans la couche corticale; l'intégrité des tubes nerveux, qui ne présentent qu'un état légèrement granuleux de la myéline. Au contraire, les grandes cellules des cornes antérieures sont remplies par de nombreuses granulations pigmentaires; Leyden insiste sur l'atrophie de ces mêmes cellules.

Le canal de l'épendyme est oblitéré presque toujours par le fait d'une prolifération épithéliale. Enfin, il existe une sclérose disséminée, caractérisée par l'épaississement de la névroglie dont les travées sont plus évidentes et les noyaux plus nombreux.

[P. LE NOIR.]

L'endartérite et la périartérite existent dans la moelle comme dans le cerveau (Leyden, Duplaix); à l'existence de cette lésion des vaisseaux il convient de rattacher les foyers d'hémorragies miliaires ou les petits foyers de ramollissement que l'on observe parfois chez le vieillard.

Les altérations séniles des nerfs ont encore été trop peu étudiées pour qu'une description d'ensemble puisse en être donnée.

Organes des sens. — Les modifications apportées à la constitution des organes des sens par la sénilité ne sont bien connues que pour l'appareil de la vision. Le cristallin prend une teinte jaune paille, accentuée surtout à partir de soixante-dix ans; la transparence normale diminue et la consistance augmente; il peut y avoir dépôt de sels calcaires. Cette infiltration calcaire du cristallin constitue une des variétés des cataractes.

La cornée subit une altération connue sous le nom de cercle sénile. Ce cercle, d'apparence opaque et blanchâtre, débute sous la forme d'un arc occupant la partie supérieure et se complète plus tard par la formation d'un arc dans la région inférieure; la réunion de ces deux segments constitue le cercle sénile. La cause de cette opacité limitée de la cornée se trouve dans la dégénérescence graisseuse qui atteint les cellules des régions périphériques. L'arc sénile, d'après Canton, Paget, Barlow, Virchow, serait dû à la dégénérescence graisseuse de l'artère ophtalmique et serait en rapport direct avec l'athérome. Quoi qu'il en soit, l'arc sénile est un des premiers signes de l'involution de l'organisme et il apparaît en moyenne vers l'âge de soixante ans. Du côté de la sclérotique, on a signalé parfois l'infiltration calcaire et plus souvent la transformation fibreuse.

L'ouïe, on le sait, perd dans la vieillesse une grande partie de son acuité. La sclérose du tympan à laquelle vient s'ajouter l'ankylose des osselets et des lésions encore un peu hypothétiques du labyrinthe en donnent l'explication. Hubermann ([1]) aurait constaté l'atrophie des fibres nerveuses de la base du limaçon.

— L'étude des modifications anatomiques apportées par l'âge aux différents organes permet de dégager quelques faits communs et de mettre en évidence les caractères généraux de la sénilité.

Il est en effet certaines constatations qui ont été faites à propos de presque tous les organes. C'est en premier lieu l'atrophie (exception faite pour le cœur et la prostate). Partout l'élément noble est diminué de volume, partout le tissu conjonctif a pris un développement exagéré. Fréquentes, sinon constantes, sont les lésions artérielles; fréquentes aussi sont les dégénérescences diverses qui peuvent exister à un degré plus ou moins avancé. Qu'il s'agisse de la transformation graisseuse, granulo-graisseuse, colloïde ou amyloïde, de l'infiltration pigmentaire ou de l'infiltration calcaire, on note souvent un de ces états qui indiquent un

([1]) Hubermann, Ueber Nervenatrophie in einem Ohr. *Zeitsch. f. Heilk.*, XII

trouble profond de la nutrition cellulaire. Sans rechercher actuellement s'il existe une subordination entre ces différentes altérations, contentons-nous de mettre en relief ces caractères communs du processus sénile ; l'atrophie, la sclérose, l'athérome, les dégénérescences.

Ces lésions sont le résultat d'un travail lentement progressif; nous les constatons lorsqu'elles ont été constituées et qu'elles ont déjà imprimé aux organes des modifications appréciables, parfois même grossières, comme la diminution du poids. Les transitions insensibles par lesquelles a passé le corps du vieillard, nous ne pouvons que difficilement nous en rendre compte, et c'est bien incomplètement que l'examen anatomique de l'organisme aux différents âges peut nous donner l'idée des progrès de la sénilité. Aussi, croyons-nous, n'est-ce pas à l'anatomie pathologique qu'il faut uniquement demander d'éclairer la nature du processus sénile.

Les constatations anatomiques utiles pour servir de bases aux études sur la vieillesse sont insuffisantes pour nous faire savoir ce qu'est l'involution sénile. Ce n'est pas aux cadavres des vieillards, c'est aux vieillards eux-mêmes vivant, agissant qu'il faut demander la solution du problème. En d'autres termes, c'est à la physiologie que nous nous adresserons pour savoir comment l'homme se transforme peu à peu, comment il passe de la maturité à la vieillesse confirmée.

Physiologie pathologique.

Appareil circulatoire. — Tous les auteurs s'accordent à reconnaître, contrairement à ce que pensait Galien, que les battements cardiaques ont augmenté de fréquence dans la vieillesse. L'accélération du pouls n'est pas cependant considérable. Les tableaux suivants fournis par Landois, par Leuret et Métivier[1], indiquent les variations du pouls aux différents âges de la vie :

	Landois.	Leuret et Métivier.
25 à 50 ans	70	»
60 ans	74	»
60 à 70 ans	»	78
70 à 80 ans	»	75
80 ans	79	»
80 à 90 ans	80	75,5

Charlton indique 77 comme chiffre moyen ; Roche 75,55[2] ; Demange 77.

Le pouls est fort, souvent bondissant et défaillant.

La pression artérielle augmente avec l'âge. Les documents sur ce point ne sont pas très nombreux. Les plus complets nous sont fournis par M. Bouchard (Cours de la Faculté, 1896). L'observation a porté sur 142

(1) LEURET et MÉTIVIER, Sur la fréquence du pouls chez les aliénés, 1832.
(2) ROCHE, *Contribution à l'étude de la désassimilation chez le vieillard.* Th. de Paris, 1876.

sujets âgés de plus de soixante ans : 92 fois la pression a été trouvée supérieure à la normale, soit dans 65 pour 100 des cas.

MM. Urbain Monnier et A. Rousseau (de Nantes) ont étudié la pression artérielle chez 28 vieillards valides([1]). La pression normale étant représentée par 18 centimètres de mercure, ils ont trouvé en moyenne 19, 1 fois 25, 5 fois 23.

L'examen du cœur révèle quelques modifications. C'est l'abaissement de la pointe, l'augmentation de la matité cardiaque, la rudesse du premier bruit qui est sec et comme parcheminé ; c'est encore le renforcement du second bruit.

Parfois l'on observe des signes de sclérose plus accentuée, tels que les intermittences, le bruit de galop sans néphrite interstitielle avec hypertrophie du ventricule gauche, plus rarement le dédoublement du deuxième bruit. Au niveau de l'aorte, on constate la rudesse du premier bruit, quelquefois un souffle systolique qu'expliquent suffisamment les altérations de l'orifice aortique et de l'aorte elle-même.

La circulation paraît se faire néanmoins d'une façon normale, c'est à peine si le refroidissement des extrémités qui se cyanosent au moindre abaissement de la température extérieure, si un léger œdème malléolaire apparaissant à la fin de la journée trahissent l'affaiblissement du myocarde. Il n'y a pas de signe d'asystolie et chez le vieillard en bonne santé le cœur suffit à sa tâche. Mais qu'un effort devienne nécessaire, qu'une maladie aiguë, qu'une bronchite survienne, alors l'insuffisance de l'organe central de la circulation devient apparente, l'asystolie apparaît. Tant qu'un excès de travail n'a pas été nécessaire, le cœur a pu entretenir régulièrement le cours du sang.

Ce qui se passe pour le cœur, nous l'observerons pour d'autres organes. Fonctionnement suffisant pour les besoins d'un organisme amoindri dans sa vitalité, mais insuffisant pour parer à un surcroît de besogne ; équilibre entre les différentes fonctions, mais équilibre instable, facilement détruit : telle est la caractéristique physiologique du vieillard qui n'a plus de réserve au point de vue dynamique.

Une partie des symptômes observés est due aux lésions des veines, lésions que nous avons déjà signalées : les varices, les hémorroïdes, la stase veineuse générale sont la règle chez le vieillard.

A l'étude de la circulation se rattache l'étude des altérations du sang dans la vieillesse. L'aspect général du sang des vieillards est modifié : la différence de coloration entre le sang artériel et le sang veineux est moins accentuée que chez l'adulte.

Le sang des vieillards se coagule plus vite, comme l'avaient remarqué Thrackrah et Davy. Les globules sont moins nombreux (Denis, Lecanu, Popp et Polli). Le nombre des globules tomberait à 3 641 600 (Quinquaud). D'après Sokoloff([2]) jusqu'à soixante-quinze ans les leucocytes diminuent

([1]) *Bull. de la Soc. de biologie*, 28 mars 1896, et *Gaz. méd. de Nantes*, 1896.
([2]) Sokoloff, *Recherches hématologiques sur les vieillards*. Th. de St-Pétersbourg, 1894.

peu : mais à partir de cet âge le rapport entre les leucocytes atteint 1 : 688 et 1 : 720, la fibrine est diminuée (Becquerel et Rodier), l'hémoglobine n'est plus que de 85 à 75 grammes pour 1000 au lieu de 125 chez l'adulte. La capacité respiratoire est diminuée également chez le vieillard (variant entre 240 et 260 chez l'adulte, elle s'abaisse à 150 pour 1000 grammes). Par contre l'eau, les matières extractives ont augmenté, la cholestérine est en proportion deux fois plus forte (Becquerel et Rodier), l'urée est augmentée (Quinquand).

Respiration. — L'étude anatomique que nous avons faite de l'appareil respiratoire du vieillard nous permet de comprendre les troubles de la respiration qui se produisent avec les progrès de l'âge. Le rétrécissement de la cavité thoracique, l'ossification de ses différentes pièces et la perte d'élasticité qui en résulte diminuent l'amplitude des mouvements respiratoires tandis que les lésions pulmonaires rétrécissen l'étendue du champ respiratoire. Les recherches chimiques et physiologiques ont fait connaître les modifications apportées aux différents actes de la respiration.

Le nombre des respirations augmente, il est de 18 à 20 par minute, d'après Hourmann et Dechambre au lieu de 16, chiffre normal. Par contre la capacité vitale diminue (Hutchinson, Schnepf).

L'air complémentaire et l'air supplémentaire diminuent, l'air résidual augmente [1].

La ventilation pulmonaire est donc ralentie comme le montre le tableau suivant :

AGE.	CAPACITÉ VITALE.	VOLUME D'UNE INSPIRATION.	NOMBRE D'INSPIRATIONS.	VOLUME D'AIR INSPIRÉ EN UNE MINUTE.	VOLUME D'AIR INSPIRÉ PAR JOUR.
années.	cmc.	cmc.			
25 à 30	3625	453	16	7 l 248	10 437 l
35 à 40	3720	465	17	7 l 905	11 383 l
40 à 50	3360	420	18,5	7 l 770	11 189 l
50 à 60	2970	371	19	7 l 049	10 150 l

Les échanges respiratoires sont moins actifs. Andral et Gavarret [2] ont dosé la quantité d'acide carbonique exhalé aux différents âges.

Ils trouvent :

De 20 à 24 ans	44gr,7 de CO^2	par heure.
De 40 à 60 ans	37gr,0	—
De 60 à 80 ans	33gr,7	—

Comparativement suivant les sexes :

(1) La capacité vitale du poumon subit une double variation, une progression ascendante, depuis l'enfance jusqu'à l'âge de vingt ans, et descendante à partir de cette époque jusque dans la vieillesse reculée. (B. Schnepf, *Capacité du poumon*. Paris, 1857).

(2) Andral et Gavarret, *Annales de chimie et de physique*, 1843).

	Carbone consommé en une heure.	
	Hommes.	Femmes.
De 30 à 40 ans	11 grammes.	7 grammes.
De 40 à 50 ans	10,5 —	8,1 —
De 50 à 60 ans	10,1 —	7,5 —
De 60 à 70 ans	10,2 —	6,8 —

La diminution de la quantité de l'acide carbonique exhalé pendant la vieillesse a été aussi constatée par M. Quinquaud (cité par Brousse).

Digestion. — Les fonctions digestives peuvent être peu troublées chez le vieillard. L'appétit est rarement augmenté, parfois conservé, plus souvent diminué. La chute des dents nuit à la parfaite mastication des aliments et à leur insalivation, d'où un surcroît de travail pour l'estomac. Les digestions sont plus lentes, la région épigastrique se ballonne, il existe du météorisme. Le catarrhe gastrique, la dilatation sont fréquentes chez le vieillard. La rougeur de la face, la somnolence après les repas, les éructations, le pyrosis traduisent cet état de l'estomac. La constipation est la règle; parfois très opiniâtre elle est en rapport avec un état parétique du gros intestin.

Fonctions de reproduction. — Les fonctions de reproduction sont les plus complètement atteintes par la sénilité : totalement abolies chez la femme, elles persistent chez l'homme, mais diminuent progressivement à partir d'un certain âge et s'éteignent dans l'extrême vieillesse.

C'est qu'en effet, si l'activité génésique commence à se ralentir à partir d'un âge variable pour chaque individu, mais que l'on fixe d'habitude aux alentours de la cinquantaine, elle peut persister bien au delà de ce terme et la persistance des spermatozoïdes constatés par Duplay et par Dieu dans le sperme de vieillards de quatre-vingt dix et de quatre-vingt-quatorze ans, concorde avec les faits de fécondité observés dans l'extrême vieillesse.

Cependant les deux auteurs que nous venons de citer, observant séparément sont arrivés à ce résultat que les spermatozoïdes faisaient défaut dans la moitié des cas, et que dans les cas où ils persistaient, ils étaient généralement diminués de nombre et animés de mouvements moins actifs.

Chez la femme la cessation du fonctionnement des organes de la génération peut être fixée d'une façon beaucoup plus précise. Bien que l'arrêt de la menstruation ne puisse marquer le terme de la fécondité d'une façon absolue puisqu'on a vu des femmes devenir enceintes plusieurs années après la disparition des règles, il n'en est pas moins vrai que, d'une manière générale, la ménopause indique la fin de l'aptitude à la procréation chez la femme.

La ménopause survient à des âges variables suivant les climats et suivant les races. Plus tardive dans les contrées et les races du Nord elle apparaît de bonne heure dans les pays chauds. En France et dans les zones tempérées l'on peut dire que c'est entre quarante et cinquante ans qu'elle

s'observe avec son maximum de fréquence. Les trois quarts des femmes verraient leurs règles cesser à cette période de la vie d'après Petrequin. L'époque de la ménopause peut être plus précoce, elle peut aussi être retardée et l'on a vu des femmes de soixante à soixante-cinq ans et au delà avoir encore leurs règles, mais ce sont là des exemples tout à fait exceptionnels.

La cessation des règles détermine chez la femme des troubles de la nutrition très remarquables. L'engraissement, la modification des traits qui s'accentuent et s'épaississent, souvent l'apparition de poils follets aux lèvres et au menton sont les faits les plus saillants à signaler.

Motilité. — La force musculaire diminue avec l'âge (Quetelet). Au dynamomètre on constate une diminution notable, et la contractilité musculaire sous l'influence du courant électrique est amoindrie (Duchenne). Les dégénérescences musculaires, les lésions nerveuses peuvent être incriminées.

Empis [1] décrit les troubles de la marche chez le vieillard. Les mouvements sont lents, incertains, les réflexes musculaires et tendineux sont affaiblis. A un degré plus marqué, la marche devient impossible ou tout au moins très difficile; c'est la faiblesse paralytique, état que Leyden pense être sous la dépendance des lésions de la moelle.

Le tremblement sénile est aujourd'hui, après les travaux de Demange [2], de Thébeault, de Raymond, rejeté du cadre des modifications dues à la vieillesse et doit être considéré comme un phénomène d'ordre pathologique.

Sensibilité. — Les troubles de la sensibilité portent sur la sensibilité générale et sur la sensibilité spéciale.

La sensibilité générale ne s'émousse que lentement, cependant le tact est moins délicat. D'après Ottolenghi [3], la sensibilité à la douleur est plus vive chez le vieillard. D'après M. P. Parisot [4], le réflexe cutané abdominal est affaibli chez le vieillard, il s'épuise vite. La recherche de ce symptôme permettrait de se rendre compte de l'état d'involution sénile de la moelle. Enfin il y aurait une relation entre le signe de Rosenbach et la constipation habituelle des vieillards, relation qui assignerait à ces deux symptômes une origine médullaire commune.

La sensibilité spéciale, les différentes facultés sensorielles sont bien plus atteintes. La vue est la première altérée : à un âge plus ou moins précoce, parfois dès la quarantaine l'acuité visuelle diminue; les objets rapprochés sont mal discernés, tandis que la vision est distincte pour les grandes distances. La presbytie s'installe peu à peu; elle est due à la diminution du pouvoir accommodateur par suite de l'affaiblissement du muscle ciliaire et aussi aux changements de courbure du cristallin. Une altération plus grave est la perte de transparence du cristallin qui entraîne après elle

[1] EMPIS, De l'affaiblissement musculaire progressif chez les vieillards. *Arch. gén. de méd.*, 1862.
[2] DEMANGE. *Revue de médecine*, 1882.
[3] OTTOLENGHI, *Arch. ital. de Biologie*, 1889.
[4] PARISOT, 4e congrès français de médecine interne. Montpellier, 1898.

des troubles de la vision beaucoup plus sérieux et plus difficiles à corriger

L'ouïe perd également de sa finesse; rarement la surdité est complète même dans l'extrême vieillesse, mais généralement la diminution de l'ouïe évolue progressivement, elle porterait d'abord sur les notes élevées et d'une façon générale serait plus marquée pour la perception osseuse que pour la perception aérienne. Les autres sens, l'odorat, le goût, sont généralement épargnés.

Les facultés intellectuelles, morales, affectives subissent les atteintes de l'âge. Nous n'avons pas l'intention de refaire après tant d'autres le tableau de l'état intellectuel du vieillard. Tour à tour on en a fait l'apologie et les critiques les plus sévères.

S'il est vrai que souvent les facultés intellectuelles et morales s'affaiblissent au point d'aboutir à la démence sénile, il est non moins certain que souvent aussi l'intelligence conserve toute son activité, surtout chez les hommes qui ont gardé l'amour de l'étude et du travail; les exemples de persistance de l'activité cérébrale ne sont pas rares : Fontenelle, Voltaire sont souvent cités. La mémoire seule paraît généralement diminuée.

Il nous reste à voir quel est l'état de la nutrition chez le vieillard et nous avons réservé comme préface à cette étude les résultats acquis sur la fonction urinaire.

Sécrétion urinaire. — Les recherches sur la sécrétion urinaire chez les vieillards, sont assez nombreuses. Lecanu [1], Demange et Sadler, Ballet se sont attachés à connaître les modifications apportées par l'âge à la composition de l'urine. Le travail le plus complet sur la question est la thèse de Roche [2]. Récemment MM. Urbain Mosnier et Rouxeau [3], ont repris cette étude et ont été sur quelques points en désaccord avec leurs devanciers.

La sécrétion urinaire est modifiée quantitativement et qualitativement.

Nous étudierons d'abord les propriétés physiques de l'urine du vieillard. La quantité d'urine serait diminuée d'après Lecanu qui l'évalue à 720 centimètres cubes, Roche qui indique 1125 centimètres cubes et Ballet qui aurait trouvé des chiffres oscillant entre 500 et 800 centimètres cubes. Demange et Sadler ont constaté 915 grammes chez l'homme et 644 grammes chez la femme. MM. Monnier et Rouxeau admettent au contraire que la quantité journalière des urines n'est pas abaissée.

La densité que l'on pourrait s'attendre à trouver augmentée est au contraire égale à la normale, ou même légèrement abaissée. Elle est de 1,018 à 1,020 pour MM. Demange et Sadler, de 1020 pour Roche, 1015 pour Brousse, 1015 à 1016 pour MM. Monnier et Rouxeau.

La couleur, la transparence, la réaction ne présentent rien de remarquable à signaler.

(1) Lecanu, *Annales des sciences naturelles*, t. XII, 1839.

(2) Roche, *Contribution à l'étude du mouvement de désassimilation chez le vieillard*. Th. de Paris, 1876.

(3) Monnier et Rouxeau, *Comptes rendus des séances de la Société de biologie*, 28 mars 1896 et *Gazette hebdomadaire de l'Est*, 1896.

Les modifications de la composition chimique des urines, plus intéressantes à connaître, sont aussi plus accentuées. L'urée est éliminée en moins grande quantité; l'élimination journalière tombe à 7gr,92 pour Lecann, à 12gr,50 pour Roche, à 7gr,91 pour Demange et Sadler, oscille entre 6 et 10 grammes pour Ballet, est de 10gr,22 pour Brousse qui observait chez la femme de 12 grammes pour Monnier et Rouxeau. Tous chiffres notablement inférieurs au taux normal de 19 à 24 grammes. Si l'on rapporte les quantités d'urée éliminée à 1 kilogramme du corps, on trouve pour le vieillard 0gr,122 au lieu de 0gr,30 chez l'adulte.

Le taux de l'acide urique est abaissé; son élimination est irrégulière et se fait par décharge.

Les chlorures restent en quantité normale.

L'acide phosphorique est au contraire diminué. M. Roche indique un chiffre moyen de 1gr,105, M. Sadler 0gr,68, M. Brousse 0gr,92. D'un tableau comparatif donné par M. Beaunis, il résulte que l'urée et l'acide phosphorique diminuent proportionnellement avec l'âge.

En résumé, l'urée et l'acide phosphorique sont notablement diminués chez le vieillard. Les chlorures sont au contraire en quantité normale.

D'après M. Mossé [1] il y aurait augmentation des produits incomplètement oxydés et diminution des produits complètement oxydés.

La présence de principes anormaux, sucre ou albumine, est exceptionnelle et ne peut être donnée comme un caractère de l'urine sénile.

Un autre procédé permet de se rendre compte de l'état de la sécrétion urinaire, c'est d'étudier la durée de l'élimination de certains médicaments qui passent en nature dans les urines et sont faciles à reconnaître, tels que la fuchsine, la quinine, les iodures, les bromures. Cette élimination se fait bien plus lentement chez le vieillard que chez l'adulte, ainsi qu'il résulte des expériences de M. Bouchard et de son élève Chauvet [2]. La toxicité urinaire est diminuée.

Sécrétion cutanée. — La sécrétion sudorale paraît peu modifiée; à l'état de repos, d'après Aubert, la sécrétion de la sueur et l'exhalation cutanée insensible seraient amoindries. L'exercice musculaire s'accompagne au contraire très vite chez le vieillard d'une transpiration exagérée.

Chaleur animale. — La température centrale est la même chez le vieillard que chez l'adulte, mais cela n'est vrai que pour la température centrale; la température périphérique s'abaisse au contraire sensiblement chez le vieillard. Baerensprung, Moleschot prétendaient que la température des vieillards était plus élevée que la normale. Roger, puis Charcot montrent qu'il en est rien et que la température rectale se maintient entre 37°,2 à 37°,5, même à un âge très avancé; mais ce dernier auteur a mis en évidence l'écart qui existe entre la température périphérique et la température centrale. Les recherches de M. Roche, celles de M. Demange ont confirmé l'exactitude des faits observés par Charcot.

(1) Mossé, Ac. des Sc. de Montpellier, 1890.
(2) Chauvet, Th. de Paris, 1877.

M. Chelmonski [1] conclut de ses recherches que la température moyenne de la journée est légèrement diminuée, mais que la courbe thermométrique présente souvent des oscillations considérables et irrégulières et qu'il n'est pas rare d'observer un type inverse dans lequel la température du matin est plus élevée que celle du soir. Ces anomalies seraient, d'après l'auteur, en rapport avec l'état de sclérose des vaisseaux cutanés et avec la mauvaise régulation des déperditions caloriques qui en est la conséquence.

Connaissant les modifications apportées par la sénilité au fonctionnement de chaque appareil, nous pouvons dans une sorte de synthèse résumer les résultats acquis et aborder l'étude de la nutrition chez le vieillard.

Passons en revue les quatre actes qui constituent la nutrition. L'assimilation comprend deux actes, le premier d'ordre physique, c'est l'apport de substance nutritive à la cellule. Que devient-il dans la vieillesse? Nous avons vu que l'appétit est souvent diminué et que la quantité des matériaux nutritifs introduits est moindre que chez l'adulte. La composition du milieu sanguin est modifiée, et caractérisée par la diminution des globules, de la fibrine, de l'hémoglobine, par l'affaiblissement de la capacité respiratoire, tandis que les matières extractives, la cholestérine, l'urée sont augmentées, c'est dire que les éléments actifs, qui concourent à la vie des cellules sont diminués et les matériaux excrémentitiels augmentés; l'état physique des artères, le rétrécissement des petits vaisseaux concourt encore à restreindre la nutrition de la cellule. Le premier des actes de la nutrition est donc diminué. L'insuffisance du second acte, c'est-à-dire de l'assimilation à la substance même de la cellule des matériaux nutritifs qui lui ont été apportés, se traduit par l'atrophie de la cellule et par la diminution du poids du corps.

La désassimilation est cependant moins active dans ses deux stades, il y a moins de matériaux oxydés, et l'élimination des déchets cellulaires se fait moins complètement comme le démontrent la composition de l'urine du vieillard.

Les actes nutritifs concourent à deux résultats distincts, la réparation de l'organisme d'une part, d'autre part la production d'une certaine quantité de force ou de chaleur destinées soit à maintenir constante la température intérieure, soit à effectuer du travail. De ces différents actes, deux sont évidemment amoindris chez le vieillard dont l'organisme se répare incomplètement, et qui fournit, une somme de travail moindre. Mais il reste un dernier élément qui ne paraît pas modifié, car nous avons vu que la température centrale se maintient constante pendant toute la durée de la vie. Il n'y a cependant là qu'une apparence, car la calorification est également amoindrie. En effet si la température centrale est maintenue, la température périphérique est diminuée : le vieillard perd par

(1) Chelmonski, *Deutsche Arch. f. klin. Med.*, LXI, 1-2.

rayonnement moins que l'homme adulte. Il y a à cela de nombreuses raisons. M. Bouchard ([1]) a montré l'influence des variations de l'état statique du corps sur la nutrition. Chez le vieillard la peau s'est plissée et rétractée sur elle-même, la surface rayonnante est donc moindre. Le sang y circule moins activement et y arrive en moindre quantité du fait de la diminution de calibre des petits vaisseaux. Il y a donc là des circonstances multiples qui malgré la diminution du poids du corps permettent aux vieillards de subvenir à moindres frais au besoin de la calorification, et d'entretenir leur température centrale à un degré constant.

Cette diminution des différents actes vitaux se traduit par une moindre activité des phénomènes respiratoires et par une diminution de la quantité d'acide carbonique éliminée.

Assimilation moindre, désassimilation également amoindrie, réparation insuffisante des tissus et altération anatomique consécutive, tels sont les caractères de la nutrition chez le vieillard.

Mais ce ralentissement de toutes les fonctions, cet amoindrissement de l'activité vitale ne s'opère pas brusquement ; il commence bien avant la vieillesse et depuis l'enfance jusqu'à l'extrême limite de la vie la nutrition se modifie insensiblement. Dans l'enfance et dans la jeunesse, l'activité vitale est à son maximum, la nutrition doit suffire à la formation des organes, au développement de l'organisme en même temps qu'à son fonctionnement; dans l'âge mûr, la nutrition n'a plus qu'à subvenir aux frais de réparation, d'entretien des organes et à leur fonctionnement, puis peu à peu l'activité diminue, mais d'une façon insensible et ce n'est que lorsque la déchéance organique apparaît que l'on invoque le processus sénile, la nutrition alors est de moins en moins active ; la réparation organique se fait mal ; les dégénérescences surviennent ; la vieillesse est réalisée.

C'est donc peut-être avec raison que l'on a pu dire que la sénilité était caractérisée par un ralentissement de la nutrition. (Brousse, Boy-Teissier).

Nature de l'involution sénile. — Il nous faut aborder maintenant l'étude de la nature du processus sénile et entrer dans la discussion des différentes théories qui ont été émises à ce sujet. Nous nous appuyerons pour cela à la fois sur les constatations anatomiques et sur les données fournies par la physiologie.

Après avoir cherché à connaître comment nous vieillissons, nous tâcherons de savoir pourquoi nous vieillissons. Question qui au premier abord peut paraître oiseuse mais qui à la réflexion mérite bien d'attirer l'attention du médecin.

Une des premières solutions proposées a été celle qui a voulu assimiler la vieillesse à une maladie : *senectus ipsa morbus est*, disait l'auteur du *de Senectute*. Cette assertion est-elle légitime et devons-nous considérer

([1]) Bouchard, Leçons professées à la Faculté de médecine de Paris en 1897. *Sem. médicale.*

les vieillards comme des malades? Évidemment non et le bon sens vulgaire comme l'observation médicale sont d'accord pour reconnaître qu'un vieillard, même s'il présente tous les attributs de la sénilité, n'est pas en réalité un malade. Mais ce qui permet la confusion c'est que pour le vieillard, encore plus que pour l'adulte, la santé parfaite est rare et que l'on est tout naturellement porté à mettre sur le compte de l'âge ce qui n'est, en somme, qu'une manifestation morbide tout à fait indépendante de la vieillesse elle-même.

Tant que la sénilité est seule en cause et que l'équilibre entre les différentes fonctions n'est pas rompu, on n'est pas en droit de dire qu'il y a maladie. Avec les progrès de l'âge, le fonctionnement des organes diminue d'activité, mais ce fonctionnement est encore suffisant ; il n'y a pas de maladie à proprement parler, mais seulement une sorte de méiopragie ou aptitude fonctionnelle restreinte, de tous les organes, qui peut servir à caractériser la sénilité.

Cette activité amoindrie peut longtemps demeurer latente et est longtemps compatible avec la santé, mais si le vieillard vient à demander à l'un de ses organes un surcroît d'activité, s'il survient une maladie, alors le danger apparaît et la résistance affaiblie ne permet ni le surmenage, ni l'effort nécessaire à la guérison.

Telle est la raison du danger des maladies aiguës chez le vieillard, telle est aussi la nécessité d'une hygiène sévère pour les personnes avancées en âge.

Si donc l'on n'est pas en droit de considérer la vieillesse comme une maladie, on pourrait peut-être plus justement dire qu'elle réalise une diathèse, que cette diathèse est voisine de l'arthritisme et qu'elle se traduit comme lui par un ralentissement de la nutrition.

Quelles sont les causes de ce ralentissement de toutes les fonctions du vieillard?

Poursuivons l'examen des théories émises sur la nature de ce travail d'involution.

Pour Réveillé-Parise[1], le point de départ de la sénilité résiderait dans les altérations de l'appareil respiratoire. Les troubles de la respiration retentissent sur les phénomènes de l'hématose et sur la composition du sang. Un sang moins riche arrivant aux cellules, la nutrition cellulaire serait viciée et comme conséquence dernière apparaîtraient les dégénérescences des cellules.

Cette même théorie qui rapporte en dernière analyse le processus sénile à une adultération du sang a été reprise par M. Hamelin. Pour cet auteur, la succession des faits serait la suivante : L'ossification est un phénomène normal, évolutif qui se poursuit depuis l'enfance jusqu'à la mort. Après la constitution des os, le travail d'ossification continue : le sternum, les cartilages costaux se transforment et perdent leur élasticité première ; les parois de la cavité thoracique, rendues ainsi plus rigides, ne permet-

(1) Réveillé-Parise, *Traité de la vieillesse*, 1853.

tent pas l'expansion normale du poumon ; la ventilation devient moins parfaite, secondairement l'hématose se fait moins bien et l'adultération sanguine explique les troubles organiques de la sénilité.

Ces théories seraient admissibles, s'il était démontré que les lésions pulmonaires ou osseuses et cartilagineuses sont constantes chez le vieillard et surtout sont les premières en date ; or les faits ne concordent pas avec la théorie. La solution proposée par M. Hamelin est, de plus, susceptible d'une autre critique, formulée successivement par M. Brousse et par M. Boy-Teissier : c'est qu'il n'est pas possible d'assimiler complètement les modifications que subissent les os et les cartilages dans la vieillesse à la continuation de l'évolution de ces tissus ; ces modifications dépendent du processus sénile général et, loin d'être causes, sont seulement effets de la sénilité.

Une théorie qui a été et est encore admise par la généralité des auteurs, fait dépendre toute l'involution sénile des progrès de l'artério-sclérose. S'appuyant sur les travaux de de Gull et Sutton, de Juhel-Renoy, de Duplaix, M. Demange s'est fait le défenseur de cette manière de voir qu'il résume de la façon suivante :

« L'endopériartérite envahit les petits vaisseaux, les capillaires s'atrophient et deviennent graisseux, partout la nutrition de l'organe est compromise, les éléments s'atrophient et dégénèrent ; la réparation ne se fait plus. Il en résulte un trouble fonctionnel. L'hématopoïèse, les fonctions de nutrition sont affaiblies par l'altération des organes qui leur sont dévolus ; les glandes hématopoïétiques sont incapables de fournir un sang généreux à la nutrition générale ; le ralentissement de la nutrition commence, la dénutrition survient, l'involution rétrograde est en pleine activité. Et quelle a été la cause première de tout ce désastre ? C'est l'altération vasculaire, c'est l'athérome. »

Quant à l'athérome, il résulterait des frottements répétés du sang sur les parois vasculaires, c'est-à-dire du fonctionnement vital même.

Pour que cette théorie puisse être acceptée, il faudrait établir d'une part que l'athérome est une altération constante de la vieillesse et d'autre part que les lésions les plus fréquentes de la sénilité sont réellement en relation avec cet athérome. Cette double relation a été discutée avec beaucoup de développements par M. Demange et elle a paru définitivement établie pendant un certain temps. M. Brousse dans sa thèse parue la même année que le travail de M. Demange faisait quelques réserves. Mais depuis, d'autres arguments ont été apportés au débat.

M. Brault[1] s'est élevé contre la fréquence, l'étendue de l'athérome dans la vieillesse et contre le rôle qui lui était attribué dans le processus sénile. Avant lui Lecorché, Washington, Bamberger, Ducheck avaient signalé des exemples de vieillards morts sans présenter de lésions athéromateuses. M. Brault cite deux autopsies où l'athérome a fait presque

[1] Brault, Étude sur l'inflammation, *Arch. gén. de médecine*, 1888 et Les artérites, leur rôle en pathologie

complètement défaut. M. Boy-Teissier relate également une observation suivie d'autopsie où l'athérome était peu développé chez un vieillard de quatre-vingt-dix-sept ans.

Si donc, étudiant les lésions du système vasculaire chez le vieillard, nous avions raison de dire que l'athérome constituait une des lésions les plus fréquentes de la sénilité, nous devons maintenant discuter les rapports qui unissent les altérations artérielles et la sénilité et nous demander si l'athérome est cause ou effet de l'involution sénile.

Mais la question s'est élargie et le rôle pathogénique même de l'artério-sclérose au point de vue du développement des scléroses viscérales est battu en brèche. M. Brault([1]), M. Letulle([2]), M. Boy-Teissier s'élèvent tour à tour contre la théorie dystrophique de la sclérose et le dernier de ces auteurs admet que le développement du tissu conjonctif que l'on observe dans la vieillesse est indépendant de toute altération artérielle et il invoque l'existence d'une sclérogenèse normale, cause et non effet de l'artériolite et de l'artérite chroniques. Pour différencier cette sclérose normale, évolutionnelle de la sclérose pathologique, il l'appelle xérose.

On le voit, c'est exactement la contre-partie de l'opinion soutenue par M. Demange. Cette discussion ne porte d'ailleurs que sur l'interprétation des faits et nous pouvons la clore en disant avec M. Demange : « Quoi qu'il en soit, qu'on admette que l'altération sénile des éléments ne soit que la manifestation d'une propriété inhérente à leur évolution et qui constitue la phase d'involution ou bien qu'on pense avec nous que cette destruction lente est intimement liée aux troubles circulatoires et par conséquent nutritifs de l'élément, le résultat est le même, l'organe s'atrophie en même temps que la fonction, et lorsque l'ensemble des organes indispensables à la nutrition s'est écroulé pièce à pièce, la mort naturelle en est le résultat. »

Pour M. Brousse la vieillesse se rapproche des intoxications chroniques et des maladies par ralentissement de la nutrition et, en dernière analyse, il rapporte tout le processus sénile à l'évolution cellulaire.

M. Huchard([3]) range la vieillesse parmi les causes de l'artério-sclérose et invoque l'intoxication chronique par les produits de la désassimilation. Ceci nous ramène à la théorie autrefois formulée par Canstadt, théorie qui rattache la sénescence à la vie même des cellules et admet que l'organisme passe par deux phases : l'évolution et l'involution.

Cette théorie a été reprise et rajeunie par M. Boy-Teissier. C'est donc à l'étude de la vie de la cellule, des causes de son involution qu'il faut nous attacher tout d'abord. S'appuyant sur les théories émises par M. Sabatier([4]) sur la vie et la matière vivante, M. Boy-Teissier édifie une théorie que nous allons essayer de résumer brièvement.

([1]) Brault, *Loco citato*.
([2]) Letulle, L'Inflammation.
([3]) M. Huchard, Traité clinique des maladies du cœur et des vaisseaux.
([4]) Sabatier, Essai sur la vie et la mort. 1892.

La présence d'une parcelle de matière vivante est indispensable pour permettre la transformation en matière vivante des éléments du milieu extérieur et provoquer toute formation nouvelle. Cette parcelle joue le rôle d'amorce. Le pouvoir d'amorce préside à la vie toute entière, accroissement, réparation, création de nouvelle matière vivante.

La matière vivante considérée dans ses premières manifestations, le protoplasma primitif tel qu'on le suppose avoir existé au début de l'apparition de la vie sur la terre, paraissait devoir être immortelle. Chez les êtres les plus simples tels que les êtres unicellulaires, la mort ne paraît pas pouvoir exister; une cellule se divise et donne naissance à deux cellules nouvelles. Il n'y a pas eu mort de la cellule mère dont une partie de la substance continue à vivre dans chacune des deux cellules filles. Le pouvoir d'amorce paraît indéfini. Mais plus l'organisme vivant se complique, plus les tissus se différencient, plus aussi le pouvoir d'amorce diminue et ce sont les tissus les plus différenciés qui posséderont le pouvoir d'amorce le plus faible, tandis que le tissu le moins différencié, le tissu conjonctif conservera encore à un haut degré ce pouvoir d'amorce. Chez l'homme, les cellules de l'embryon possèdent un pouvoir d'amorce considérable, peu à peu la différenciation se fait et quand l'organisme a atteint son complet développement, que la différenciation et la spécialisation ont été complètement réalisées, le pouvoir d'amorce a diminué. Les cellules nerveuses, les cellules musculaires, les cellules sécrétantes possèdent ainsi une activité vitale amoindrie, un pouvoir d'amorce « qui ne peut provoquer la reconstitution de la cellule, pas plus que la production d'une cellule semblable émanée de la première: à peine suffit-elle à son entretien seulement. » Il n'existe pas, en effet, dans la cellule différenciée deux forces différentes, l'une chargée de présider à la vie et l'autre à l'activité fonctionnelle; il n'y a qu'une seule et unique force et « la spécialisation ne pouvait se faire qu'au détriment de la résistance. » Mais pendant que les cellules différenciées perdent ainsi leur activité, le tissu conjonctif a conservé son pouvoir d'amorce et il va combler les vides au fur et à mesure que les cellules vont s'atrophier. La sclérose envahit chaque organe.

Ainsi se trouvent expliqués les principaux caractères de l'involution sénile, atrophie des organes, développement d'un tissu de sclérose, ralentissement de la nutrition.

Il nous reste maintenant à étudier comment et pourquoi la vieillesse n'apparaît pas au même âge chez tous les individus, pourquoi aussi il est rare que l'organisme vieillisse également dans ces différentes parties.

Il est des individus chez lesquels la vieillesse apparaît à un âge prématuré, s'il en est d'autres chez lesquels la sénescence semble retardée. Quelles sont donc les causes qui semblent présider à la marche de l'involution sénile? Il en est qui pourront être héréditaires et d'autres acquises pendant la vie même du sujet. L'hérédité interviendra de deux façons : d'une part le générateur peut léguer à ses descendants une activité vitale

plus ou moins grande, d'autre part il peut lui transmettre le germe d'un de ses états que nous appelons diathèse et qui sera l'origine de certaines maladies, tel est par exemple l'arthritisme. Mais pendant la vie elle-même il est une foule de circonstances qui peuvent modifier, amoindrir la vitalité, soit dans l'ensemble de l'organisme, soit dans l'une de ses parties. Les infections, les intoxications vieillissent prématurément ceux qu'elles atteignent. Il est encore d'autres influences qui entrent en ligne de compte, la nutrition, le système nerveux, le milieu extérieur.

Chacune de ces causes héréditaires ou acquises peut se localiser sur un organe et déterminer une sénilité précoce et locale. Ainsi le rein, le foie, le système artériel seront primitivement touchés.

Il resterait encore bien des questions intéressantes à élucider à propos de l'involution sénile, telles que la réaction du vieillard en présence des maladies, l'hygiène de la vieillesse, mais ce serait sortir du cadre qui nous a été fixé. Il nous est peut-être maintenant possible de concevoir la nature de l'involution sénile.

Les cellules qui constituent l'organisme apportent toutes à la naissance une réserve vitale, le pouvoir d'amorce, variable pour chaque espèce de cellules. C'est grâce à ce pouvoir que la cellule est capable de réparer l'usure quotidienne, qu'elle peut transformer en matière vivante les matières inertes qui l'entourent, qu'elle peut en un mot s'assimiler des substances étrangères. Mais ce pouvoir, cette force assimilatrice est limitée dans le temps, et va s'affaiblissant. Incapable de réparer alors complètement ses pertes, la cellule se débarrassera mal de ses produits de désassimilation ; le rein, le foie joueront leur rôle d'émonctoires moins énergiquement et les matériaux de déchet s'accumuleront. Le ralentissement de la nutrition précède la période d'intoxication. L'intoxication altère la structure des artères et l'artério-sclérose à son tour va réagir sur les cellules pour activer leur déchéance et provoquer les dégénérescences diverses. C'est ainsi, croyons-nous, que l'on peut concevoir les différentes étapes de l'involution sénile.

LES TUMEURS[1]

Par P. MENETRIER

Professeur agrégé. — Médecin de l'hôpital Tenon.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE ET DÉLIMITATION DU SUJET
CE QU'IL FAUT ENTENDRE PAR LE TERME TUMEUR — LES NÉOPLASIES ET LE PROCESSUS NÉOPLASIQUE

Comme la plupart des termes que nous a légués la médecine traditionnelle, le mot tumeur a dû changer de sens et d'application avec les théories médicales successives et ne correspond plus aujourd'hui que bien incomplètement à son sens primitif ou étymologique.

C'était d'abord une dénomination clinique, symptomatique, et l'on appelait tumeur toute augmentation de volume des parties du corps, toute grosseur outre nature (*tumor præter naturam*), comprenant ainsi à la fois les formations de tissus nouveaux, les accumulations d'exsudats, de liquides, même de gaz, dans les interstices des tissus ou dans les cavités naturelles, tout ce qui, en somme, était gros, tuméfié, de saillie anormale. Telles les décrivait A. Paré, suivant fidèlement les dogmes galéniques, et l'explication s'en donnait simplement : s'il y avait grosseur, c'est que quelque chose s'accumulait dans les tissus; et que pouvait-ce être, sinon l'une des quatre humeurs constitutives de l'organisme, dont les proportions troublées en quelque manière sont causes de toutes les maladies : le *sang* d'où proviennent les tumeurs chaudes et humides, telles que le *phlegmon*, les furoncles, charbons et anthrax; la *bile* donnant l'*érysipèle*, l'herpès, l'esthiomène, l'impétigo ; le *phlegme* cause de

(1) BROCA, Traité des tumeurs. — VIRCHOW, Pathologie des tumeurs. Trad. Aronsohn. — LANCEREAUX, Anatomie pathologique. — CORNIL et RANVIER, Manuel d'histologie pathologique. 2e édit. — QUÉNU, art. TUMEURS. In *Traité de chirurgie de Duplay et Reclus*. — DELBET, art. TUMEURS. In *Traité de chirurgie clinique et opératoire de Ledentu et Delbet*. — COYNE, Anatomie pathologique, t. I. — BARD, Anatomie pathologique. — BENEKE, Neuere Arbeiten zur Lehre vom Carcinom, 1886-1891. In *Schmidt's Jahrbücher*, 1892. — LUBARSCH, in Ergebnisse der allgemeinen pathologischen Morphologie und Physiologie der Menschen und der Thiere. Wiesbaden, 1895.

l'*œdème*, des athéromes, des scrofules, de l'ascite; et enfin l'*humeur mélancholique* : d'où le squirrhe vrai, les tumeurs chancreuses, les poireaux et les verrues (A. Paré, 7e livre).

Les progrès de l'anatomie permirent de distinguer, entre les tumeurs, ce qui tenait à la distension d'une cavité, d'un organe par des gaz et des liquides, et la formation de véritables tissus; même on en put reconnaître l'analogie avec certains des tissus normaux. Littre décrivit les tumeurs formées de tissu graisseux. Abernethy crut pouvoir rapprocher le sarcome du pancréas ou de la glande mammaire. Encore fallait-il, pour comparer, que les tissus normaux eux-mêmes fussent connus; cela put se faire quand Bichat eut fondé l'anatomie générale, et ce fut l'œuvre des Dupuytren, Laënnec, Lobstein, Cruveilhier, etc. Utilisant les notions nouvellement acquises sur la nature et les parentés des tissus, ces auteurs cherchèrent à distinguer, dans les produits de formation nouvelle constituant les tumeurs, ceux qui se montraient identiques aux tissus normaux, et ceux qui ne présentaient avec eux aucune analogie et semblaient formés de matériaux parasitaires ou devenus étrangers à l'organisme : d'où la distinction des tumeurs homœomorphes et hétéromorphes, homœoplastiques et hétéroplastiques, à laquelle on attacha longtemps une importance difficile à comprendre aujourd'hui, si ce n'est comme un premier essai tout infructueux d'explication des modes si divers d'évolution des tumeurs malignes ou bénignes.

L'étude à l'œil nu ne donnait pas plus. La chimie ne fut guère plus heureuse, ne put dire le pourquoi d'évolution des tumeurs (Thénard, Vauquelin, Lassaigne); les tumeurs malignes renfermeraient plus d'éléments albumineux; la substance cacoplastique serait une albumine malade (Rokitansky)? Ce pourquoi, le microscope pensa le démontrer avec la découverte des éléments spécifiques (Lebert). Mais si sur ce point les espérances furent déçues, du moins, quand l'étude microscopique des tissus eut montré leur constitution cellulaire (Raspail, Schleiden, Schwann), on eut enfin une base plus sûre pour l'étude des tumeurs: permettant d'éliminer les accumulations d'exsudats, de fibrine, de produits dégénérés, et de restreindre le groupe aux seules néoformations vraies. Celles-ci, Müller (1) les décrit semblables aux tissus de l'organisme, il n'y a pas hétéromorphie ou hétérologie parasitaires, mais toute tumeur est formée d'un tissu ayant son analogue dans l'organisme normal, soit à l'état embryonnaire, soit à l'état de complet développement. Remak (2) montre que tous les tissus néoformés sont les descendants des tissus normaux; et Virchow (3), formulant la loi du « développement continu » dans son axiome, *Omnis cellula e cellula*, précise le mécanisme même de cette néoformation. La cellule étant l'élément actif, vivant des tissus, toute formation de tissu implique une multiplication cellulaire, et toute

(1) Müller, Ueber den feinen Bau und die Form der kranken Geschwülste. 1838.
(2) Remak, *Müller's Arch.* Berlin, 1852.
(3) Virchow, Cellular Pathologie. Berlin, 1859.

tumeur dérive ainsi de l'activité proliférative d'un ou plusieurs éléments cellulaires de l'organisme. La tumeur est toujours une partie du corps et provient d'éléments préexistants de celui-ci ; il peut y avoir homologie ou hétérologie selon le siège, mais non selon la nature du tissu. (*Virchow's Archiv. f. path. Anat.*, 1847.)

Les tumeurs résultent de la prolifération cellulaire, mais tous les tissus sont-ils aptes à proliférer ainsi? la filiation est-elle obligatoire entre le tissu matriciel et la tumeur? On crut d'abord à une sorte d'indifférence du milieu; des cellules jeunes, embryonnaires, seraient susceptibles d'évolutions différentes; pour Virchow, le tissu conjonctif était la matrice principale des tumeurs, les éléments proliférés devenant susceptibles de reproduire soit un type cellulaire semblable à celui de la région, soit même un type complètement différent. On trouve là l'influence de techniques défectueuses rendant malaisée l'identification des éléments et surtout des éléments jeunes en prolifération. Et toutefois, avec une technique aussi imparfaite, et bien qu'acceptant encore la génération des éléments dans un blastème, Robin du moins soutint la spécificité des éléments anatomiques, et Lancereaux en fit la base de sa classification des tumeurs. L'observation montrait, en effet, les néoplasies épithéliales, par exemple, venant constamment du tissu épithélial préexistant (Robin, Thiersch, Cornil, Waldeyer) et d'une manière générale la parenté directe des cellules néoplasiques avec chacun des types cellulaires semblables, pouvant être classées non seulement d'après les feuillets du blastoderme en grandes séries parallèles (Remak, Lancereaux), mais, plus étroitement et selon la conception de la spécificité cellulaire (Bard), dans chaque famille cellulaire en particulier. C'est pourquoi Bard a pu proposer avec raison de compléter la formule de Virchow : *Omnis cellula e cellula*, en y ajoutant pour préciser : *ejusdem naturæ*. Dans les tumeurs comme dans toute prolifération cellulaire de l'organisme adulte, la cellule fille est de même nature que la cellule mère.

Ainsi les tumeurs sont des néoplasies, des formations de tissus nouveaux aux dépens de tissus anciens. Mais toutes les néoplasies ne sont pas des tumeurs. Et c'est ici que commence la difficulté spéciale de la question des tumeurs, si grande que Virchow[1] a pu dire : « On aurait beau mettre quelqu'un à la question pour lui faire dire ce que sont en réalité les tumeurs, je ne crois pas que l'on puisse trouver un seul homme qui soit en mesure de le dire. » A un siècle de distance, c'est presque le même aveu que Peyrilhe : *Ut cancrum curare, sic eum definire perarduum est*. De fait, citer les définitions fournies par les auteurs les plus autorisés et les plus récents ne serait guère donner un démenti à ces assertions, si exagérées qu'elles puissent paraître.

Si, en effet, ce chapitre de la pathologie a participé à l'évolution historique générale de la science médicale, si les tumeurs ont été étudiées et

[1] Pathologie des tumeurs. Trad. Aronsohn, p. 2.

comprises cliniquement d'abord, puis anatomiquement en grosse et fine anatomie, et fouillées dans les plus minutieux détails de morphologie et de structure, elles n'ont pas au même degré bénéficié des progrès accomplis dans la connaissance des causes morbides et de leur mode d'action. Aussi quand aujourd'hui en pathologie toutes les définitions et classifications se font suivant la notion étiologique, les tumeurs ne trouvent plus leur place, parce qu'aucune réponse satisfaisante n'a encore été fournie aux questions qui se posent sur leurs causes et leur nature.

Ou du moins le groupe des néoplasies, où presque tout était tumeur autrefois, s'est dissocié, et justement parce que beaucoup d'entre elles ont été éclaircies dans leurs causes, leur mécanisme pathogénique et ont pu ainsi être rationnellement groupées. La multiplication cellulaire, qui fait le fond du processus néoplasique et en constitue le caractère le plus apparent, peut être en effet sollicitée par des causes connues. La multiplication cellulaire, à l'état normal très active pendant la vie intra-utérine, se restreint de plus en plus avec l'âge et reste chez l'adulte cantonnée dans certains appareils, tels les épithéliums de revêtement, dans certaines glandes dont la sécrétion nécessite une rénovation cellulaire incessante. Mais les irritations pathologiques font en tous autres points rapidement apparaître ces propriétés prolifératives ([1]).

Lors des pertes de substance causées dans les tissus par les agents mécaniques, physiques ou chimiques, la réparation commence vers le troisième ou quatrième jour, dans les glandes sébacées dès la sixième heure, la multiplication cellulaire se marquant par l'apparition des figures de karyokinèse, et de nouvelles cellules viennent remplacer les anciennes ([2]).

L'incitation fonctionnelle est également une cause de multiplication cellulaire, l'augmentation de fonction d'un organe par exemple, bien mise en évidence par les expériences de résection du foie ([3]) (Ponfick), du rein ([4]) (Tuffier), qui montrent avec quelle rapidité des masses importantes de ces parenchymes peuvent être reconstituées.

L'irritation à un certain degré des tissus est également capable de susciter la prolifération cellulaire. Dans les inflammations toutefois, et surtout dans les inflammations microbiennes, les accumulations cellulaires sont l'expression d'un autre mode réactionnel des éléments de l'organisme, la migration des éléments leucocytiques mobiles, constituant les processus de diapédèse et de phagocytose ([5]) suivant lesquels s'effectuent le plus grand nombre des néoplasies parasitaires. Il s'y joint ensuite une

([1]) Podwyssozki (fils), Les lois de la régénération des cellules glandulaires à l'état normal et pathologique. *Bull. de la Soc. anat.*, 1887.

([2]) Branca a observé des mitoses également précoces dans la cicatrisation épithéliale. Thèse de Paris, 1899.

([3]) Kahn, Études sur la régénération du foie dans les états pathologiques. Thèse de Paris. 1897.

([4]) Tuffier, *Bull. de la Soc. anat.*, 1888.

([5]) Metchnikoff, Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris. 1892.

réaction locale proliférative et, en somme, se constitue un tissu nouveau, un néoplasme; de fait, les néoplasies infectieuses de la morve, de la tuberculose, de la syphilis, de l'actinomycose étaient encore, il n'y a pas bien longtemps, décrites aux chapitres des tumeurs.

Ainsi l'irritation inflammatoire, la tendance à la réparation des pertes de substance, l'incitation fonctionnelle sont causes de prolifération cellulaire, de formations de tissus nouveaux, de néoplasies. Et cette tendance néoplasique des inflammations atteint son degré le plus marqué dans les inflammations chroniques. C'est là surtout que la prolifération cellulaire peut dépasser le but à atteindre, donner lieu à des productions de tissu plus abondantes qu'il n'est nécessaire pour réparer les pertes de substance ou suffire à la fonction, et cela constitue des sortes de tumeurs, des hyperplasies inflammatoires dont les degrés, l'intensité sont très divers et selon les causes et selon les sujets; où il y a non seulement production de cellules, mais aussi de substances intercellulaires en surabondance, telles que la substance conjonctive par exemple; où les cellules proliférées dans des conditions pathologiques sont anormales comme morphologie, troublées dans leurs fonctions ou sans fonctions aucunes et pouvant, en somme, quoique d'origine purement inflammatoire, correspondre aux définitions les plus correctes des tumeurs (adénomes, papillomes, fibromes, ostéomes, etc.). Il y a donc des néoplasies inflammatoires, dont la plus grande partie est rejetée maintenant hors du groupe des tumeurs; une petite partie, dans les hyperplasies des inflammations chroniques, y figure encore le plus souvent.

D'autre part, la prolifération cellulaire est surtout marquée pendant la vie intra-utérine, chez l'embryon, le fœtus, et pendant toute la phase de croissance : d'où une autre source de formations de tissus exubérants, en tumeur, et le plus souvent de siège anormal, en hétérotopie, dans les troubles, les irrégularités de ce développement. Le déplacement de quelques éléments, à un moment du développement où leur force prolifératrice est encore en pleine activité, leur inclusion au milieu d'autres éléments différents, comme il arrive lors de la fermeture des fentes et fissures de l'embryon, lors de la régression d'organes embryonnaires ou fœtaux, donnent lieu par la suite à des néoplasmes dus uniquement à ce fait que les cellules ont continué à croître en siège anormal comme elles l'eussent fait dans le développement régulier de l'organe ou du tissu auquel elles appartenaient. Ici, à défaut de la cause qui souvent nous échappe, le mécanisme de production nous est connu; cela constitue encore un groupe particulier de néoplasies, groupe homogène et distinct.

Entre ces deux sortes de néoplasies, néoplasies inflammatoires, néoplasies par malformation ou vice de développement, restent toute une masse de formations de tissus nouveaux, dont l'origine, la cause, la nature nous sont encore absolument ignorées, et ce groupe est celui des tumeurs telles que nous les connaissons aujourd'hui : néoplasies de cause inconnue.

[P. MENETRIER.]

A vouloir définir complètement, on ne peut, en effet, aboutir qu'à une définition purement négative. Par tout ce que nous en connaissons, les tumeurs présentent trop d'affinités avec les autres néoplasies pour qu'on puisse se contenter d'une simple affirmation : « néoformations distinctes d'un processus inflammatoire » (Heurtaux, Quénu, Coyne), pour les séparer des produits inflammatoires; ou dire avec Cornil et Ranvier qu'elles diffèrent « des néoformations inflammatoires en ce qu'elles ont une tendance absolue à persister ou à s'accroître, tandis que les néoformations inflammatoires tendent toujours à disparaître ou à reproduire le tissu qui leur a servi de matrice »; c'est si peu les différencier, que ces auteurs décrivent encore dans les tumeurs les produits néoplasiques de la tuberculose, de la syphilis et de la morve, le tubercule et les gommes. Birch-Hirschfeld ([1]), Ziegler ([2]) insistent sur l'atypie du nouveau tissu par rapport au terrain où il s'est développé et surtout sur l'absence de propriétés fonctionnelles dans les éléments des tumeurs; mais combien d'hyperplasies et de néoplasies inflammatoires sont dans le même cas? En réalité, et comme le remarque Cohnheim ([3]), la notion étiologique seule nous permettrait de différencier les tumeurs des hyperplasies inflammatoires.

Mais si nous ignorons les causes des tumeurs, nous en connaissons la structure, nous en pouvons suivre l'évolution et, à défaut d'un groupement étiologique, nous pouvons les réunir et les classer selon l'analogie du processus anatomo-physiologique. En d'autres termes, ne pouvant les étudier comme maladies, la notion de maladie nécessitant la connaissance de la cause, nous pouvons du moins les étudier comme processus morbide, et c'est à ce seul point de vue que nous devons nous placer.

Et nous trouvons alors que, parmi les néoplasies, un certain nombre se distinguent et se caractérisent par une similitude presque parfaite de processus formateur et d'évolution; elles commencent localement par la prolifération d'un petit groupe d'éléments cellulaires de même espèce et de même variété; une seule espèce d'éléments cellulaires est intéressée et n'est intéressée que dans cette seule région initiale, et si ultérieurement il se produit une tumeur volumineuse, énorme, envahissante et même des tumeurs multiples en tous les points de l'organisme, on pourra, par une étude attentive, reconnaître que tous les tissus néoformés, la masse de la tumeur, les tumeurs multiples de toutes les régions dérivent exclusivement de la multiplication indéfinie de ce petit groupe d'éléments cellulaires primitivement en cause. A vrai dire, les tissus des régions envahies pourront réagir dans une certaine mesure, fournir une trame de soutien, des vaisseaux au néoplasme, mais ce sont là des formations secondaires et accessoires; le néoplasme vrai, la partie active et envahissante est exclusivement formée des cellules issues du

([1]) Birch-Hirschfeld, Grundriss der allgemeinen Pathologie. Leipzig, 1892.
([2]) Ziegler, Lehrbuch der pathol. Anatomie, 1895.
([3]) Cohnheim. Vorlesungen über allg. Pathologie. Berlin, 1882.

foyer initial. Le néoplasme est constitué par la prolifération indéfinie d'une seule variété d'éléments de l'organisme, capables de multiplier en dehors du plan d'organisation, en dépit de la résistance des éléments voisins, d'envahir de proche en proche les tissus, de pénétrer les cavités vasculaires, lymphatiques ou sanguines, et par elles de se transporter à distance pour se multiplier encore en tous les points de l'organisme. C'est une néoplasie autonome (Thoma) (1), affranchie du plan d'organisation, désordonnée, douée d'une force prolifératrice indéfinie.

Cela constitue une évolution morbide, un processus dont sont capables sinon tous, du moins la plupart des éléments cellulaires de l'organisme; cellules épithéliales glandulaires ou de revêtement, cellules endothéliales séreuses ou vasculaires, cellules conjonctives, cartilagineuses, osseuses, etc.

La prolifération autonome, indéfinie et envahissante est un mode réactionnel des éléments de l'organisme, la mise en jeu de propriétés cellulaires à l'encontre de causes pathologiques; une manière d'être des réactions cellulaires, comme la phagocytose ou la diapédèse. Et cliniquement c'est le néoplasme envahissant dont l'influence, malgré son point de départ toujours local, se fait à la longue sentir sur l'économie tout entière, marquée par la cachexie et que l'on désigne sous le nom de *cancer*. Car l'identité du processus évolutif ne permet pas de restreindre le terme de cancer aux seules néoplasies des tissus épithéliaux; les autres tissus, pouvant se comporter de même, donnent également naissance à des cancers. Et sous cette appellation nous n'entendons pas davantage désigner une maladie, comme on le fait trop communément; le cancer ou les cancers sont pour nous l'expression clinique d'un processus de physiologie pathologique : le *processus néoplasique*. Car ce processus, où la multiplication cellulaire joue le rôle le plus marqué, mérite bien le nom de processus néoplasique, néoplasie vraie, néoplasie sans épithète.

Restreindrons-nous donc l'étude des tumeurs aux seules néoplasies infectantes, cancéreuses, aux tumeurs malignes? S'il ne s'agissait que de décrire un chapitre homogène de la pathologie générale, nous devrions le faire, et ce sera en tous cas le fond de notre sujet. Mais, et si nous pensons pouvoir, sans trop forcer les choses, faire rentrer les autres tumeurs étiquetées tumeurs bénignes, soit dans les hyperplasies inflammatoires, soit dans les anomalies de développement, qui constituent les deux classes les mieux connues du groupe des néoplasies, il est par contre singulièrement difficile de placer les faits de transition. Comme nous le verrons en étudiant la structure anatomique des tumeurs, les néoplasies malignes ne diffèrent souvent des hyperplasies inflammatoires que parce qu'elles manifestent leurs propriétés envahissantes; les épithéliomes typiques ne sont pas, bien souvent, différenciables des adénomes

(1) Thoma, Lehrbuch der path. Anatomie, 1894.

et des hyperplasies papillaires, tant que la prolifération cellulaire est restée confinée dans sa couche normale; et il est impossible aux stades initiaux d'établir une barrière fondamentale entre ces diverses lésions. D'autre part, ces faits indécis entre les néoplasies malignes et les hyperplasies simples, s'ils sont obscurs à comprendre, sont particulièrement intéressants, car ils nous fournissent quelque notion sur l'origine des tumeurs malignes, en nous montrant leur parenté avec des hyperplasies inflammatoires de cause connue. Autant qu'on en peut juger, et nous insisterons ultérieurement sur ce point, les néoplasies vraies, les tumeurs malignes, ne semblent pas constituer une affection primitive; ce mode réactionnel si spécial des éléments de l'organisme n'apparaît pas d'emblée, mais se rencontre surtout dans les territoires cellulaires déjà modifiés par une altération morbide antérieure et tout particulièrement par une altération morbide relevant soit des hyperplasies inflammatoires, soit des malformations de développement. D'où la nécessité de ne pas en scinder l'étude, les hyperplasies inflammatoires ou les malformations de développement représentant dans nombre de cas les stades initiaux du processus néoplasique et pouvant d'une manière générale être considérées comme les matrices des tumeurs.

Cela étant, les faits que nous avons à étudier sous la rubrique tumeurs ressortissent à tout le moins à trois groupes de lésions distinctes, à trois sortes de processus morbides : 1° hyperplasies inflammatoires (renfermant les adénomes, papillomes, fibromes, etc.); 2° malformations et vices de développement (tératomes, kystes dermoïdes, nævi, etc.); 3° néoplasies vraies ou cancers. D'où l'impossibilité de donner une définition assez compréhensive pour englober ces faits si divers, sans cependant s'appliquer à d'autres.

CHAPITRE II

CLASSIFICATION

L'acceptation générale de la loi de Müller a fait rejeter les anciennes classifications telles que celles de Laënnec, de Lebert, distinguant les tumeurs en homœomorphes ou hétéromorphes, selon qu'elles étaient semblables aux tissus de l'organisme ou formées de productions étrangères, et comme telles malignes ou bénignes; toutes les classifications modernes ont cherché, au contraire, à rapprocher les produits néoplasiques des tissus normaux auxquels ils ressemblent le plus, soit en mettant simplement en parallèle chaque forme de tissu et chaque forme de tumeur

(Cornil et Ranvier), soit encore en groupant les diverses variétés selon leur degré de complexité, comme Virchow qui, dans sa 3[e] classe des tumeurs, la seule qui corresponde aux faits qui nous intéressent, distingue : 1° les tumeurs histioïdes, formées d'un seul élément anatomique; 2° organoïdes, formées de plusieurs éléments en structure compliquée rappelant un organe; 3° et enfin tératoïdes pour les agglomérations de tissus complexes imputables à une malformation congénitale.

On a même cru trouver dans l'origine embryogénique de chaque tissu, les bases d'une classification rationnelle et physiologique, l'évolution normale devant commander les déviations des évolutions pathologiques. Lancereaux, se conformant à la théorie de Remak sur la formation et le développement des trois feuillets du blastoderme, décrit comme néoplasies épithéliales toutes celles qui dérivent des tissus et organes formés aux dépens des feuillets externe et interne, et néoplasies conjonctives les formations du feuillet moyen. Ziegler adopte une classification identique; Rindfleisch arrive également à des conclusions semblables en suivant les théories de His, qui distingue dans le développement du germe deux formations particulières, l'embryon ou archiblaste, donnant tous les tissus différenciés, et le parablaste formé de parties extra-embryonnaires de l'œuf et matrice des tissus conjonctivo-vasculaires. Mais les données embryogéniques ont varié depuis Remak et depuis His, la conception du parablaste n'est plus acceptée aujourd'hui, et l'on ne peut refuser au feuillet moyen la propriété de former des épithéliums : ceux du rein, des uretères, des ovaires, du testicule en dérivent incontestablement. L'origine blastodermique n'a aucune importance à cet égard et ne saurait même servir à classer les types cellulaires, les types les plus semblables pouvant provenir de feuillets différents (épithélium cilié des fosses nasales et de la trachée, l'un d'origine ectodermique et l'autre endodermique), et les plus différents d'un même feuillet (épithélium œsophagien, gastrique, trachéal et pulmonaire, tous de même origine endodermique).

Au surplus et quelle que soit l'importance du stade à trois feuillets dans l'histoire du développement, la différenciation des tissus se poursuit bien après; la division des cellules, ou plutôt, selon l'ingénieuse théorie de Bard, leur dédoublement, amènent progressivement la formation des tissus différenciés, qui possèdent de toutes autres propriétés que les tissus embryonnaires, et c'est aux dépens des cellules de ces tissus complètement différenciés que se forment les tumeurs. Chacune de ces cellules étant susceptible de proliférer en donnant naissance à des néoplasies, on voit à quel point il faudra multiplier les classes et les variétés de tumeurs, puisqu'il doit y en avoir non seulement autant que de tissus considérés génériquement, mais encore autant que d'adaptations spéciales de ces tissus à la constitution de chaque organe ou appareil. Telle est la conclusion de Bard : « Tous les types cellulaires de l'économie peuvent donner naissance à des néoplasmes ».

[*P. MENETRIER.*]

Ces distinctions ne sont pas encore suffisantes; si l'on peut rattacher aux types cellulaires de l'organisme les cellules des tumeurs, il s'en faut que celles-ci soient toujours identiques aux types cellulaires normaux: tantôt la ressemblance est évidente, tantôt minime et tantôt presque impossible à retrouver. Dans ce dernier cas, quand les cellules des tumeurs sont de morphologie assez indécise pour ne ressembler à aucun des types cellulaires de l'adulte, on les compare habituellement aux cellules de l'embryon et plus particulièrement aux cellules du tissu conjonctif embryonnaire. Müller l'avait dit le premier, le tissu qui forme une tumeur a son type dans un tissu de l'organisme à l'état embryonnaire ou à l'état de développement complet. Lancereaux décrit le sarcome comme fibrome embryonnaire; Cornil et Ranvier consacrent un des groupes de leur classification aux tumeurs formées de tissu embryonnaire; ils y rangent également les sarcomes, sans du reste préciser auquel des tissus de l'embryon s'applique la ressemblance. Bard considère que chaque type cellulaire peut, dans ses déviations néoplasiques, donner des tumeurs soit de type embryonnaire, soit adulte, soit intermédiaire; il décrit ainsi des épithéliomes, fibromes, ostéomes, myomes, névromes embryonnaires. Comprise d'une manière ou de l'autre, la même qualification reparaît dans toutes les classifications, s'appliquant aux mêmes types de tumeurs, dont l'interprétation théorique seule varie.

Malgré cette unanimité à retrouver dans les tumeurs des tissus méritant la qualification d'embryonnaires, nous ne saurions nous ranger à cet avis, et ce n'est pas seulement le terme qui nous paraît vicieux, mais encore et surtout la conception théorique qu'il indique. Robin, du reste, avait déjà autrefois protesté contre l'abus fait de ce mot embryonnaire, et l'on doit remarquer que les cellules de l'embryon sont des cellules complexes à devenirs multiples et qui n'ont d'analogues dans aucune des formations des tissus adultes (sauf toutefois dans les néoplasies ovulaires des ovaires et des testicules auxquelles justement personne n'attribue la qualification d'embryonnaires). Même restreinte aux seules cellules du tissu conjonctif embryonnaire, la comparaison ne nous paraît pas plus juste, et s'il est malaisé, par les seuls caractères morphologiques, de différencier les cellules conjonctives jeunes des tissus inflammatoires, des bourgeons charnus par exemple, d'avec les cellules du tissu conjonctif embryonnaire, l'évolution de ces éléments nous montre du moins qu'une identification des unes et des autres n'est pas possible, les tissus qu'elles édifient sont différents et l'on ne saurait trouver dans les tissus conjonctifs du développement normal aucun qui ressemble exactement au tissu de cicatrice: ce dernier est un tissu imparfait et qui résulte de l'évolution et du fonctionnement de cellules qui n'ont plus les propriétés des cellules de la période embryonnaire. Dans les tumeurs, la différence d'évolution est encore plus évidente, et quelles que puissent être les ressemblances morphologiques, vu l'insuffisance de nos moyens d'étude actuels, il faut nécessairement attacher une importance prépondérante à

leur évolution tout entière pour l'identification des éléments anatomiques.

Donc, si le mot embryonnaire doit marquer une analogie avec les états cellulaires de la phase de développement, il ne nous paraît pas exact, et s'il signifie simplement cellules jeunes il n'est pas mieux approprié, car on ne peut appeler cellules jeunes des éléments qui, dans tout le cours de leur évolution, ne dépasseront pas ce stade de jeunesse, dureront et se reproduiront sans arriver à l'état adulte.

En réalité, ces cellules des tumeurs sont des cellules malades, anormales, pathologiques et comme telles présentent une évolution qui n'est ni embryonnaire, ni adulte, mais peut être seulement qualifiée des termes métatypique et atypique si justement employés par Malassez et ses élèves. Et c'est ici que nous nous écartons complètement des conceptions si originales de Bard, quand il dit : « Les tumeurs sont constituées par des éléments anatomiques normaux.... Ces éléments conservent d'ailleurs les attributs essentiels de leur espèce, ils évoluent dans leur direction atavique primitive, mais s'arrêtent, suivant les cas, à des étapes diverses de leur développement physiologique. » Nous pensons, au contraire, que les cellules néoplasiques ne sont pas des cellules normales et la démonstration nous en paraît plus particulièrement facile par l'étude des néoplasies épithéliales, au sujet desquelles les faits probants et bien observés abondent et dont la morphologie plus compliquée rend habituellement les transformations aisées à suivre. Presque toujours, sinon toujours, la formation de la tumeur a été précédée de phénomènes multiples et de plus ou moins longue durée, que nous pouvons englober sous la désignation d'inflammations chroniques et qui ont profondément modifié l'apparence et vraisemblablement les propriétés physiologiques de ces cellules. En règle générale, les cellules hautement différenciées ne figurent pas dans les tumeurs; sans parler des cellules nerveuses, des cellules musculaires striées dont la présence est si exceptionnelle qu'on peut, dans les quelques faits observés, toujours se demander s'il ne s'agissait pas d'hétérotopie embryonnaire, de malformation du développement, il n'existe pas de tumeurs où l'on rencontre avec leurs caractères si spéciaux et si complexes les cellules hépatiques, les cellules à bâtonnets du rein ou les cellules pepsinifères de l'estomac. Et cependant des tumeurs se forment aux dépens et par prolifération de ces cellules, aucune des cellules néoplasiques n'en reproduit le type exact; toutes, au contraire, sont conformées suivant les types anormaux que prennent ces éléments dans les états pathologiques des inflammations chroniques. Les épithéliomes gastriques correspondent aux types cellulaires des gastrites chroniques et l'on trouve dans les cirrhoses à peu près toutes les formes cellulaires des cancers hépatiques; les épithéliums des muqueuses à revêtement cylindrique peuvent, dans certaines inflammations chroniques, prendre la forme pavimenteuse, et l'on peut trouver dans les bronches un épithéliome pavimenteux à globes d'apparence cornée. Cette variabilité de la morphologie cellulaire dans les conditions pathologiques n'atteint, du reste, nullement la notion de la

spécificité cellulaire; celle-ci doit s'entendre en ce sens qu'il ne saurait y avoir transformation d'une espèce cellulaire en une autre, mais non que des cellules nées dans des conditions anormales, pathologiques, puissent posséder exactement la morphologie et les propriétés des cellules normales dont elles descendent.

Pour l'étude et la classification des tumeurs, il faut donc tenir compte non seulement des types cellulaires normaux, mais encore et surtout des déviations inflammatoires de chacun de ces types cellulaires et, pour être complète, l'histoire des tumeurs devrait comprendre toutes les déviations morbides du type cellulaire intéressé, qui précèdent et préparent la formation néoplasique et forment les premiers anneaux d'une chaîne continue, s'étendant depuis la cellule normale jusqu'à la cellule affranchie, émancipée, constitutive des tumeurs et qui descend directement de la première. C'est seulement en suivant ces transformations que l'on pourra comprendre le processus néoplasique non comme un phénomène à part et sans analogue dans la pathologie, mais simplement comme un aboutissant éventuel de processus pathologiques multiples. C'est là actuellement un simple desideratum que nous ne saurions encore satisfaire.

Les tumeurs appartiennent au grand processus de la néoplasie pathologique et comprennent des faits qui relèvent, les uns de la néoplasie irritative, inflammatoire ou fonctionnelle, les autres de troubles du développement normal, les autres enfin d'un processus tout spécial bien qu'inconnu dans sa cause, la néoplasie autonome désordonnée et envahissante, d'où trois grandes divisions à établir dans le groupe des tumeurs :

1° Hyperplasies inflammatoires ou fonctionnelles;

2° Malformations et troubles du développement;

3° Néoplasie autonome.

Pour le troisième groupe qui renferme les tumeurs vraies, les cancers, la classification de chaque variété peut se faire aisément suivant les espèces cellulaires intéressées, puisque, en règle, la prolifération néoplasique porte sur une seule espèce cellulaire, qui peut conserver assez exactement les caractères morphologiques des éléments normaux qui en sont le point de départ (néoplasie typique) ou, au contraire, s'en écarter plus ou moins complètement (néoplasie métatypique ou atypique), en réservant, toutefois, une place pour les cas très rares où plusieurs variétés d'éléments cellulaires paraissent être entrées simultanément en prolifération néoplasique.

Il est plus difficile de classer les tumeurs ressortissant aux deux premiers groupes, parce qu'alors la prolifération ne porte pas aussi exclusivement sur une seule variété d'éléments, mais d'une manière plus ou moins diffuse sur un organe ou sur un tissu. En ce cas, la classification sera plus artificielle; on classera par tissus ou selon l'élément le plus important au point de vue fonction ou différenciation entre ceux qui sont intéressés. Pour prendre un exemple, le papillome cutané est constitué par l'hyperplasie simultanée du revêtement épithélial de la peau et en même temps

de la couche conjonctive et vasculaire sous-jacente, des papilles du derme. Est-ce une néoplasie conjonctive ou épithéliale? Le fait est assez difficile à préciser, mais comme, en somme, le tissu le plus différencié et le plus important est dans ce cas l'épithélium, il y aura avantage à ranger ces formations dans les néoplasies du tissu épithélial, sans toutefois oublier ce qu'a d'arbitraire cette attribution.

Malgré les différences importantes, tirées surtout de la notion étiologique, qui séparent nos trois groupes de tumeurs, il y a cependant, au point de vue didactique, avantage à ne pas les étudier en trois chapitres séparés, mais, au contraire, à réunir ensemble les néoplasies bénignes ou malignes qui affectent chaque variété de tissus ou de cellules, et cela parce que des faits déjà nombreux nous montrent une parenté évidente de processus entre ces diverses lésions, les plus malignes, les néoplasies infectantes pouvant succéder aux autres et semblant ainsi constituer le terme ultime, le degré le plus accentué d'une même évolution tantôt arrêtée à ses stades initiaux et tantôt, sans que nous en connaissions la cause, se déroulant en son entier. En sorte que ces stades initiaux de cause connue pourront, dans une certaine mesure, expliquer les néoplasies malignes.

Nous classerons donc les tumeurs suivant les types cellulaires normaux principalement intéressés dans chacune d'elles :

1° Tumeurs développées aux dépens des tissus épithéliaux;

2° Aux dépens des tissus conjonctivo-vasculaires;

3° Aux dépens des tissus nerveux et musculaire strié;

en étudiant, dans chaque classe, les hyperplasies, inflammatoires ou fonctionnelles, les malformations et troubles du développement, les néoplasies vraies, de manière à pouvoir suivre les relations qui les unissent. Et nous ferons seulement une place à part pour les tumeurs à tissus complexes qu'il est impossible de faire rentrer dans les cadres précédents et qui d'ailleurs, pour la plupart, méritent de constituer un groupe spécial de tumeurs embryonnaires, ayant la signification d'éléments parasitaires, soit par inclusion de germes, soit par prolifération parthénogénétique d'ovules ovariens ou testiculaires.

[P. MENETRIER.]

CHAPITRE III

GÉNÉRALITÉS SUR LES TUMEURS — HISTOGENÈSE DÉVELOPPEMENT ET ÉVOLUTION — MÉTASTASES RETENTISSEMENT SUR L'ORGANISME — PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE DES TUMEURS MALIGNES

Histogenèse [1]. — Les tumeurs se développent, comme tous les tissus de l'organisme dont elles dérivent, par prolifération cellulaire. En même temps que les éléments néoplasiques, partie principale, active de la tumeur, se multiplient, il se forme pour leur nutrition, et au fur et à mesure de leur accroissement, des vaisseaux sanguins, venus des vaisseaux normaux de la région, plus ou moins développés et de structure variable selon le type de la néoplasie, et un stroma conjonctif emprunté, lui aussi, au tissu conjonctif de la région intéressée; comme tel, ce tissu peut renfermer des filets nerveux, mais ceux-ci n'appartiennent pas en propre à la tumeur, il n'y a pas de connexions entre le système nerveux et les cellules néoplasiques [2]. Quant aux vaisseaux lymphatiques, Cornil et Ranvier ont démontré leur présence dans certains cancers; peut-être étaient-ils également les lymphatiques de la région conservés dans la trame de la tumeur [3].

Mais l'élément essentiel est la cellule en prolifération. Les phénomènes de multiplication se font dans les tumeurs suivant les formes habituelles de la division cellulaire et, grâce aux travaux déjà nombreux faits sur ce sujet, nous pouvons avoir quelques notions précises sur les modalités pathologiques de cette division des cellules.

Le mode habituel de la multiplication cellulaire dans les tumeurs est celui de la division indirecte, de la karyokinèse. Les travaux d'Arnold [4], Martin, Cornil [5], Filbri, Rosow, Podwyssozki, Seslawin [6] ont établi la

(1) Lukjanow, Grundzüge einer allgemeinen Pathologie der Zelle. Leipzig, 1891.

(2) Young, On the presence of nerves in tumours, etc. *The Journ. of exper. med.*. 1897. — Admet dans le sarcome des filets nerveux propres à la tumeur.

(3) Regaud et Barjou, Anatomie pathologique du système lymphatique dans la sphère des néoplasmes malins, in-8. Paris, 1897. — D'après ces auteurs il n'y a pas de néoformation de vaisseaux lymphatiques. Les lymphatiques préexistants disparaissent par oblitération graduelle, et la pénétration des éléments cancéreux dans les lymphatiques est accidentelle.

(4) G. Arnold, Ueber feinere Struktur der Zellen unter normalen und pathologischen Bedingungen. *Virchow's Archiv*, 79. — Ueber Kernteilungsfiguren in den Zellen der Geschwülste. *Virchow's Arch.*, 78.

(5) Cornil, Sur le procédé de division indirecte des noyaux et des cellules épithéliales dans les tumeurs (épithéliome, carcinome, papillome). *Arch. de physiol.*, 1886.

(6) Filbri, *Inaug. Diss.* Bonn, 1887. — Rosow, *Inaug. Diss.* Saint-Pétersbourg, 1888. — Podwyssozki. *Wratsch*, 1889. — Seslawin, *Inaug. Diss.* Saint-Pétersbourg, 1889.

constance de ce mode de reproduction dans les épithéliomes, également dans les sarcomes (Arnold, Babès), les fibromes, les enchondromes, les myomes lisses (Arnold, Blonski, Brigidi) (1) dans toutes les formes de néoplasies.

Des observations de Cornil, de Seslawin, de Hauser (2) résulte qu'il y a un rapport direct entre l'activité de développement de la tumeur et la fréquence des figures de karyokinèse, et aussi ce fait d'importance majeure pour interpréter l'origine de la tumeur, que, tandis que les cellules néoplasiques (cellules épithéliales, cellules sarcomateuses) seules offrent cette abondance de figures karyokinétiques, les cellules de la trame n'en présentent pas ou seulement à titre exceptionnel. Dans le cancer de l'estomac, Hauser compte 500 mitoses épithéliales, contre 8 seulement dans le tissu conjonctif du stroma. Aussi Schütz pense-t-il tirer de l'abondance des mitoses une présomption pour le diagnostic de cancer.

Mais il est surtout intéressant de connaître les modifications pathologiques de la division cellulaire dans les tumeurs. Cornil, dès 1886, a attiré l'attention sur la fréquence des karyokinèses anormales dans les néoplasmes, et les observations qu'on en a pu faire ont pris une importance considérable, tant au point de vue des inductions que l'on en peut tirer sur le processus lui-même, qu'au sujet de l'interprétation de certaines figures rencontrées dans les cellules des tumeurs et considérées comme des parasites par des observateurs trop pressés de découvrir la cause spécifique de ces néoplasies.

Les anomalies observées consistent : en la présence dans les cellules en prolifération de divisions multipolaires à 3, 4, 5 branches et plus, surtout fréquentes dans les cellules volumineuses, hypertrophiques des néoplasmes; dans des irrégularités de forme, de nombre, de volume des filaments chromatiques; la formation de noyaux filles de différentes grandeurs et parfois restés reliés par des filaments chromatiques; la division incomplète du protoplasme aboutissant à la constitution de cellules géantes à noyaux multiples; des grains de chromatine isolés du noyau par une sorte de karyokinèse partielle; des noyaux dégénérés ou des cellules filles restant inclus dans une vacuole du protoplasme de la cellule mère; toutes ces apparences, dont, grâce à une technique colorante perfectionnée, l'origine cellulaire ou nucléaire a pu être nettement affirmée, reproduisent complètement les diverses figures présentées comme parasites intra-cellulaires ou intra-nucléaires (Cornil) (3), (Pianese) (4).

Hansemann (5) a particulièrement insisté sur les mitoses pathologiques

(1) Blonski, *Inaug. Diss.* Saint-Pétersbourg, 1889.

(2) Hauser, Das Cylinderepithelcarcinom des Magens und des Dickdarms. Iéna, 1890.

(3) Cornil, Onzième Congrès intern. de méd. Rome, 1894.

(4) Pianese, Beitrag zur Histologie und Aetiologie des Carcinom's. *Ziegler's Beiträg. z. path. Anat.*, 1896.

(5) Hansemann, Ueber asymetrische Zellteilung in Epithelkrebsen und deren biologische Bedeutung. *Virchow's Arch.*, 1890. — Studien über die Specifizität den Altruismus und die Anaplasie der Zellen. Berlin, 1893.

[*P. MENETRIER.*]

dans les tumeurs, sur l'asymétrie des figures de karyokinèse, le partage inégal des filaments mitosiques, les formations de cellules filles hyper- et hypochromatiques. Ces modifications, qu'il crut propres aux cancers, lui paraissent indiquer un processus spécial constituant l'opposé de la différenciation des cellules de l'œuf (prosoplasie) et aboutissant au contraire à une non-différenciation (anaplasie) : d'où la formation de cellules épithéliales capables d'une existence hautement indépendante. Krüse [1], Vitalis Müller [2] ont également insisté sur ces mitoses asymétriques des cancers; mais, indépendamment de l'exagération manifeste des conclusions de Hansemann, le fait même de la présence des mitoses asymétriques exclusivement dans les cancers a été contesté par la plupart des observateurs et particulièrement par Strœbe [3], qui a rencontré des figures identiques non seulement dans des sarcomes, mais aussi dans des tumeurs bénignes, un polype muqueux de l'utérus, un angiome hypertrophique du cou, dans les simples régénérations de tissus lésés, et même dans les tissus normaux, dans l'épithélium des canalicules urinaires d'un cobaye, les cellules hépatiques de lapins et de rats.

De fait, toutes ces irrégularités du processus mitosique, bien qu'incontestablement plus fréquentes dans les tumeurs et particulièrement dans les tumeurs malignes, ne leur sont aucunement propres et confirment seulement le fait que nous énoncions précédemment, à savoir qu'il s'agit toujours dans les tumeurs de cellules malades, de cellules pathologiques. Et c'est ainsi que ces anomalies peuvent être provoquées par des actions traumatiques ou toxiques; Schottländer a vu la karyokinèse irrégulière dans l'épithélium de la membrane de Descemet après irritation par le chlorure de zinc; Hertwig [4] a pu expérimentalement produire des karyokinèses anormales en faisant agir sur des œufs fécondés de strongylocentrotus des substances toxiques diluées telles que le sulfate de quinine ou le chloral [5].

Outre ces modifications de forme, de volume, de proportions inégales dans les substances chromatiques et achromatiques, les mitoses des tumeurs présentent habituellement un changement dans la direction du plan de division cellulaire, fixe dans les tissus normaux, dévié, désorienté dans les processus néoplasiques (Fabre-Domergue) [6].

A côté des karyokinèses anormales il faut placer les phénomènes de la fragmentation d'Arnold [7], fréquente aussi dans les tumeurs. Elle consiste

(1) Krüse, *Deutsche med. Woch.*, 1891.
(2) V. Müller, Ueber celluläre Vorgänge in Geschwülsten. *Virchow's Arch.*, CXXX.
(3) Strœbe, Kernteilung und Riesenzellenbildung in Geschwülsten. *Ziegler's Beitr.*, VII. — Zur Kenntniss verschiedener cellulärer Vorgänge. *Ibid.*, XI. — Ueber Vorkommen und Bedeutung der asymetrischen Karyokinese. *Ibid.*, XIV.
(4) Hertwig, La cellule et les tissus. Trad. Joulin. Paris, 1894.
(5) Galeotti a étudié également la production expérimentale de ces anomalies karyokinétiques. *Ueber experimentelle Erzeugung, etc.* In *Ziegler's Beiträge z. path. Anat.*, XX.
(6) Fabre-Domergue, *Comptes rendus*, 1895. — Fabre-Domergue, Les cancers épithéliaux. Histologie, histogénie. Étiologie. Applications thérapeutiques. Paris, 1898.
(7) Arnold, *Virchow's Arch.*, 1883-1884. — *Arch. für mikrosk. Anatomie*, 1887-1888.

en la division du noyau en deux ou plusieurs segments nucléaires égaux, ou plus souvent inégaux, et qui ne se séparent pas par des surfaces de division régulière. La fragmentation peut être directe, c'est-à-dire sans accroissement et ordination anormale de la substance chromatique du noyau. La signification de ces phénomènes reste indécise; ces fragments de noyau sont-ils capables de vie; les cellules migratrices ne jouent-elles aucun rôle dans leur production (Demarbaix)(1); ne seraient-ce pas des altérations *post mortem* (Aoyama)(2)? Ces figures ont été décrites par Arnold dans les cellules des tumeurs conjonctives et épithéliales et aussi dans divers états inflammatoires (infiltrats typhiques).

V. Müller les a vues surtout dans les cellules des tumeurs présentant la dégénération hydropique; Strœbe dans les cellules des épithéliomes et des sarcomes. Il y a là encore une source de confusion avec des figures parasitaires.

La division directe a été également observée.

Comme conséquence du mode anormal de la segmentation peut résulter la production des cellules géantes, qui se rencontrent éventuellement dans toutes les formes de néoplasmes, et qui résultent de divisions cellulaires incomplètes et successives, les noyaux seuls se multipliant dans la cellule (Cornil), tandis que le protoplasma s'accroît sans se diviser. Ce processus n'a non plus rien de spécial et Chabry a pu le reproduire expérimentalement par l'irritation mécanique d'œufs d'ascidies. La division cellulaire, tout en restant incomplète, peut être poussée plus loin, ce sont alors des cellules filles et non plus des noyaux qui s'accumulent dans une seule cellule mère (formations endogènes, physalides de Virchow). Ces figures sont également à retenir pour la discussion du parasitisme cellulaire et sont à rapprocher des phénomènes de bourgeonnement des noyaux (Kernknospung) décrits par Kölliker, Virchow, Meckel, Frey, etc., et dans lesquels se détache du noyau une portion relativement petite, capable de vie et de transformations ultérieures, avec ou sans transformations concomitantes du noyau principal.

Il est un phénomène signalé par la plupart des observateurs, mais auquel Klebs(3) et après lui Schleich(4) ont attaché une importance considérable dans la genèse des tumeurs et dont ils ont voulu faire un processus de fécondation spécial aux néoplasmes : il s'agit des inclusions leucocytiques, de la pénétration des leucocytes à l'intérieur des cellules néoplasiques. Klebs, pour expliquer la croissance exubérante, caractéristique des tumeurs malignes, admet que les noyaux des cellules sont pénétrés par les leucocytes, qui se dissolvent à leur intérieur fournissant une quantité exubérante de chromatine et provoquant ainsi la division de l'élément en se

(1) Demarbaix, Division et dégénérescence des cellules géantes de la moelle des os. *La Cellule*, 1889.

(2) Aoyama, *Virchow's Arch.*, 1886.

(3) Klebs, Allgemeine Pathologie. Jena, 1889.

(4) Schleich, Infektion und Geschwulstbildung. *Deutsche med. Woch.*, 1891.

fondant dans sa substance. Il admet une sorte de fécondation cellulaire analogue à la fécondation de l'œuf par le spermatozoïde. La pénétration des leucocytes est en effet fréquente dans les cellules néoplasiques, mais la plupart des auteurs s'accordent à y voir un phénomène de phagocytose ; tantôt le leucocyte dégénère dans l'élément qu'il a pénétré, et fournit à sa nutrition (Hauser, Schütz) et tantôt les leucocytes s'attaquent à des cellules dégénérées pour les faire disparaître (Cornil). Ce qui représente encore des figures d'inclusion cellulaire d'interprétation souvent difficile.

Si les cellules des tumeurs présentent des anomalies dans leur processus de multiplication, elles en présentent encore plus dans leur morphologie, leurs propriétés physiologiques, leurs fonctions, etc. ; mais à ces divers points de vue une étude d'ensemble devient impossible. Il est toutefois un fait commun à la plupart et qui se relie intimement à leur processus de multiplication, la présence du glycogène à leur intérieur. Signalé par Cornil et Ranvier, Schiele [1], Langhans [2], ce phénomène a été particulièrement étudié par Brault qui l'a considéré comme présentant des connexions intimes avec le processus néoplasique. Le glycogène est en abondance dans les cellules des tumeurs, comme dans les tissus de l'organisme en voie de développement et sa proportion dans une tumeur est en rapport avec la rapidité de sa croissance, quelle que soit du reste la variété histologique. C'est en somme une manifestation de l'activité cellulaire, de la vitalité du néoplasme et qui permet, en employant une technique appropriée, de différencier aisément les cellules néoplasiques dans leur zone d'envahissement, des cellules des tissus avoisinants et même des hyperplasies inflammatoires bénignes (Brault) [3].

Développement et évolution. — Rien de variable comme le développement et l'évolution des tumeurs ; nous avons précédemment insisté sur ce que ce groupe morbide avait d'artificiel ; cette variabilité même le prouve. Sur les limites indécises qui séparent les tumeurs des inflammations chroniques, nous trouvons une série de types pathologiques de structure presque identique, les uns relevant manifestement d'une cause irritative ou infectieuse et dont l'évolution caduque cesse vraisemblablement avec l'action de cette cause, tels sont les papillomes syphilitiques, les végétations vénériennes des organes génitaux ; d'autres papillomes souvent imputables à une malformation congénitale persistent sans modifications toute la vie. Sont-ce donc les uns et les autres des tumeurs ? Oui, au point de vue purement anatomique, et les différences à établir ne peuvent venir que des notions étiologiques que nous possédons pour les uns et pas pour les autres. De même pour les adénomes qui se forment dans les organes glandulaires, ou les glandes des revête-

(1) Schiele, *Inaug, Diss.* Berne, 1880.
(2) Langhans, *Virchow's Arch.*, 1890.
(3) Brault, Soc. anat., 1894. — *Arch. des sc. méd.*, 1896 — Brault, La production du glycogène dans les tissus qui avoisinent les tumeurs. *Arch. gén. de méd.*, janvier 1899.

ments cutanés et muqueux; les formations inflammatoires se mêlent aux néoplasies et se confondent à très peu près; certains adénomes sébacés ou mammaires semblent pouvoir disparaître spontanément; d'autres persistent indéfiniment sans grandes modifications une fois formés; les adénomes gastriques atteignent rarement de grandes dimensions; il en est pourtant qui semblent croître indéfiniment, mais lentement. Parmi les tumeurs de la série conjonctive, nombre d'exostoses, d'ecchondroses, de lipomes, de fibromes sont aussi sur ces limites vagues entre les lésions inflammatoires pures et les tumeurs, peuvent rester sans modifications à titre de tissus définitivement constitués, pendant des années, toute la vie, sans rétrocession et sans accroissement, et paraissent même posséder une existence indépendante du reste de l'organisme. Depuis bien longtemps on a remarqué qu'un sujet porteur de lipome pouvait maigrir jusqu'à l'émaciation, sans que son lipome diminuât.

Toutes les tumeurs à évolution lente, avec accroissement graduel, mais torpide, ou de stabilité indéfinie, présentent pourtant certains caractères anatomiques communs qui permettent de les comparer les unes aux autres et de les différencier des autres variétés de tumeurs. La vieille division clinique des tumeurs bénignes et malignes, qui trouva pour un temps une première justification anatomique dans l'ancienne classification des tumeurs homœomorphes (bénignes) et hétéromorphes (malignes), peut être plus justement expliquée par la constitution même de ces néoplasmes. Toutes ces tumeurs bénignes sont composées de tissus très semblables à ceux de l'organisme normal, généralement associés en structure complexe, de manière à représenter plutôt des hypertrophies que des néoplasies. Les papillomes renferment toutes les couches de la peau, considérablement épaissies, mais dont tous les éléments ont conservé leurs connexions ; les adénomes sont des glandes hypertrophiées, à revêtement modifié dont les conduits sont étranglés ou dilatés en kystes ; sans fonctions ; mais tout de même des glandes, avec une ordination régulière du revêtement épithélial, une membrane propre, une trame conjonctivo-vasculaire correspondant aux dimensions près à la trame normale ; de même les exostoses sont pourvues de périoste, parcourues de vaisseaux, ont la structure du tissu osseux typique ; les lipomes ne sont différents du tissu adipeux que par des particularités sans importance, etc. Toutes ces tumeurs sont réellement homœomorphes, et, si la prolifération cellulaire s'y accuse déjà nettement, elle est restée typique.

La structure des tumeurs malignes n'est pas moins caractéristique et, si l'hétéromorphie ne doit plus s'entendre au sens des anciens comme exprimant la présence de productions étrangères à l'organisme, ce terme resterait encore acceptable, pour indiquer, ainsi que l'admettait Cruveilhier, que les éléments de ces tumeurs sont des éléments organiques devenus étrangers à leur propre organisme, ne se conformant plus à sa structure, à son plan d'organisation, d'où la pittoresque expression

d'anarchie cellulaire employée simultanément par Bard et par Marshall [1]. Ce sont des néoplasies où un seul élément se montre prédominant (tumeurs histioïdes), en prolifération excessive, que ce soit une cellule épithéliale ou l'une des variétés cellulaires des tissus conjonctivo-vasculaires; des cellules qui ont perdu tout ou partie de leurs apparences morphologiques d'éléments hautement différenciés, et devenues semblables aux cellules de différenciation inférieure, aux cellules muqueuses, aux cellules de revêtement, ou même sans type déterminé et présentant en même temps que la perte de leurs fonctions physiologiques un accroissement de leur force d'assimilation, un volume souvent plus grand, une proportion plus considérable de chromatine dans leurs noyaux et souvent dans cette sorte de processus involutif rappelant dans une certaine mesure l'apparence des cellules, des organes en voie de développement, d'où le nom de cellules embryonnaires, de tumeurs embryonnaires trop fréquemment employés. En réalité ce sont des cellules malades, en évolution anormale, sans fonctions, et plus que toutes les autres sujettes aux altérations pathologiques ; ce sont des cellules déviées de leur type originel, des cellules métatypiques ou atypiques selon l'intensité des modifications qu'elles présentent.

Dans toutes les variétés de tumeurs, les cellules subissent des modifications diverses, les unes tenant à leur nature même, et variant avec chaque variété ; les cellules les moins écartées de leur type normal tendant toujours à reproduire l'évolution de ce type; les cellules de l'épiderme subissant la transformation cornée et selon leur situation desquamant à l'extérieur ou s'accumulant en lamelles concentriques dans l'épaisseur des tissus; les cellules muqueuses subissant la fonte muqueuse, les cellules sébacées, la transformation sébacée, etc. ; les autres subissant de vraies dégénérescences, des altérations morbides à peu de chose près les mêmes pour toutes. C'est là une distinction nécessaire, que Bard a bien mise en évidence, tout en exagérant certainement la conservation des propriétés fonctionnelles dans les cellules des néoplasmes. Bien au contraire, la perte des fonctions physiologiques est le phénomène le plus caractéristique de la biologie des tumeurs, où les glandes ne sécrètent pas, les muscles ne se contractent pas, les réserves graisseuses sont emmagasinées sans profit par l'organisme, etc.

Les dégénérescences communes aux diverses cellules des tumeurs, et qui les atteignent avec une fréquence beaucoup plus considérable que les cellules normales similaires, dérivent des conditions vicieuses de leur nutrition, mal assurée par des vaisseaux nouvellement formés, souvent malades eux-mêmes, ou en nombre insuffisant ; elles dérivent aussi de leur constitution imparfaite et de la rapidité de leur évolution. Ce sont : la dégénérescence graisseuse extrêmement fréquente dans les néoplasies épithéliales, et divers modes de nécrose cellulaire dont la fonte caséeuse

(1) Marshall (J.), The Morton lecture on cancer and cancerous disease. *Lancet*, 1889.

représente un des types les plus fréquents; les surcharges calcaires, les dégénérations muqueuse, colloïde ou gélatineuse; l'amyloïde toutefois y est exceptionnel.

Les troubles circulatoires sont fréquents dans les néoplasies hâtivement formées pourvues de vaisseaux à parois fragiles, qui se rompent facilement ou s'oblitèrent, et il en résulte des zones ischémiques étendues où les cellules se nécrosent. C'est là une des causes des formations kystiques si fréquentes dans les tumeurs. A côté des tumeurs kystiques par nature, pour ainsi dire, où la disposition naturelle de l'épithélium qui les constitue consiste à s'étaler en revêtement sécréteur, les kystes sont des formations des plus communes dans les tumeurs; autrefois même on leur faisait une place à part dans les classifications; leurs causes sont multiples, mais, exception faite du cas précité, banales; ils résultent plutôt d'accidents, de lésions contingentes, telles que la rétention des produits de sécrétion dans les tubes glandulaires oblitérés par compression, ou sont consécutifs à la production de foyers hémorragiques, et plus souvent encore, surtout dans les grosses tumeurs sarcomateuses ou myxomateuses, dans les myomes à fibres lisses volumineux, au ramollissement de portions du tissu nécrosées par ischémie vasculaire.

Les lésions vasculaires sont du reste communes dans les tumeurs, soit à leur voisinage; ainsi Mayor et Quénu [1] ont signalé l'hypertrophie du tissu élastique des artères; nous-même avons cru voir une relation entre les altérations athéromateuses ou endartéritiques des vaisseaux, et les productions adénomateuses; soit dans les tumeurs mêmes où les vaisseaux néoformés présentent fréquemment des dilatations capillaires, artérielles, ou veineuses, des télangiectasies anévrysmatiques avec fragilité extrême des parois, et fréquence des raptus hémorragiques, ce qui a fait décrire des formes hématodes pour un grand nombre de néoplasies généralement atypiques.

Enfin, soit comme tissu de résistance amoindrie, soit quand, par suite de la croissance exagérée les zones superficielles des tumeurs se sont nécrosées et ulcérées, elles peuvent être envahies par les processus microbiens, qui modifient diversement l'apparence des lésions et que l'on a cru aussi pouvoir modifier l'évolution même du néoplasme.

Les tumeurs sont tantôt stables, à croissance lente, tantôt envahissantes. Cette différence d'évolution, qui correspond à des différences de structure, correspond-elle également à des différences de nature? Nous ne connaissons pas assez bien l'essence même du processus pour pouvoir le dire; mais nous savons que toutes les tumeurs bénignes peuvent éventuellement devenir le point de départ de néoplasies envahissantes, malignes; nous verrons plus loin les conditions et la fréquence de cette évolution. Pour le moment nous devons voir en quoi consiste en

[1] Mayor et Quénu, De l'artérite chronique dans le cancer, et de l'hypergenèse du tissu élastique qui l'accompagne. *Revue de chir.*, 1881.

apparence tout au moins cette malignité, comment se font l'envahissement des organes et l'infection de l'économie par un néoplasme.

Malignité, extension et généralisation des tumeurs. — Le déplacement et la progression d'un élément cellulaire en dehors de son siège fixe et normal est un phénomène qui dans l'organisme sain ne s'observe que pour une seule espèce de cellules, les leucocytes appelés aussi, en raison de cette propriété, cellules migratrices. Il est pourtant des cas où des tissus qui peuvent néanmoins être encore qualifiés de normaux, manifestent cette propriété ; dans la réparation des pertes de substance organiques par exemple, la cellule épithéliale aux bords d'une plaie granuleuse prolifère et s'étend en surface, tant qu'elle n'aura pas rencontré d'autres cellules épithéliales dont la présence suffira à arrêter l'extension de son développement ; car les cellules semblent se maintenir les unes les autres à l'état normal, dans un équilibre correspondant au plan d'organisation. L'extension des cellules néoplasiques consiste dans la rupture de cet équilibre, et la constatation de ce phénomène est encore, malgré les innombrables hypothèses présentées pour l'expliquer, le seul fait positif que nous possédions sur ce sujet.

Les cellules néoplasiques s'étendent de proche en proche, non seulement par accroissement de la masse de la tumeur, ce qui est le fait des néoplasies bénignes, mais aussi par infiltration des cellules néoformées dans les interstices conjonctifs avoisinants, progressant soit à cause de leur multiplication même, soit poussées par les courants des sucs interstitiels, soit en raison de mouvements actifs comme Waldeyer en aurait observé. Cette extension par infiltration, tout à fait semblable à la progression des cellules migratrices, s'accompagne de la dégénérescence par compression des éléments cellulaires avoisinants et de la substitution des cellules proliférées aux éléments nobles de l'organe envahi (hors le cas, sur lequel nous reviendrons plus tard, où la tumeur s'étend aux dépens d'un tissu de même nature que celui qui lui a donné naissance et dont les éléments subissent de proche en proche la même évolution néoplasique). Le tissu conjonctif envahi tantôt ne présente aucune réaction, tantôt réagit par une émigration leucocytique avec phénomènes de phagocytose, ou plus souvent par une abondante production de substance fibreuse; mais si la marche des cellules néoplasiques peut en être ralentie, elle n'est jamais complètement arrêtée par cette barrière de sclérose ; seulement la forme anatomique de la tumeur sera modifiée, selon la forme de cette réaction du tissu conjonctif avoisinant : car c'est ce tissu qui constituera la trame, le stroma de la tumeur, au fur et à mesure de son développement et, selon son abondance, son épaisseur, sa structure, on trouvera les formes dures ou molles, squirrheuses ou médullaires des tumeurs.

L'extension se fait ainsi peu à peu avec destruction par compression ou par ischémie vasculaire de tous les éléments avoisinants, glandes, vaisseaux, os, cartilages, nerfs, qui toutefois résistent plus longtemps : à

tous ces éléments se substituent les cellules néoplasiques en extension incessante, et qui, pleines de vitalité dans la zone d'envahissement périphérique, souvent se nécrosent au centre de la tumeur dans les portions les plus anciennes. Tel est le mode d'extension par continuité de tissus.

Les éléments proliférés et pénétrés dans les interstices du tissu conjonctif rencontrent là les origines des vaisseaux lymphatiques, et aussi des rameaux vasculaires sanguins, ils peuvent arriver à la surface des cavités séreuses et leur progression dans ces espaces où s'effectue un courant circulatoire leur permet d'atteindre bien loin de leur point d'origine, et dans toutes les régions les plus distantes de l'organisme. Toutes les néoplasies autonomes sont susceptibles de ce mode d'extension, mais avec une fréquence variable selon les variétés. Les épithéliomes surtout se répandent communément par les voies lymphatiques, par les vaisseaux sanguins, par les séreuses. Les sarcomes présentent plus d'irrégularités dans leur mode de diffusion, vraisemblablement en raison des formes et dimensions variables des cellules; ils se disséminent plutôt par les voies sanguines.

Dans l'extension par les voies lymphatiques, celles-ci sont envahies à leur origine dans les espaces conjonctifs et les expériences de Cornil et Ranvier ont montré la facilité des communications entre les alvéoles des cancers et les vaisseaux lymphatiques de la région. Arrivées dans les troncs lymphatiques, les cellules néoplasiques peuvent, entraînées par le courant de la lymphe, les parcourir sans s'arrêter, jusqu'au ganglion le plus voisin; elles peuvent aussi se greffer sur leurs parois, proliférer dans leur cavité qu'elles remplissent à la manière d'une injection solidifiée et formant des cordons pleins, noueux, moniliformes où le néoplasme est continu jusqu'aux ganglions. Ces traînées cellulaires sont particulièrement faciles à constater dans les lymphangites cancéreuses des surfaces séreuses, plèvres (1) ou péritoine. Dans les ganglions, les cellules s'arrêtent, prolifèrent dans les sinus et dans la trame réticulée, forment un noyau secondaire, une métastase, une nouvelle tumeur au niveau de laquelle le tissu ganglionnaire complètement étouffé est remplacé par un tissu identique à celui de la tumeur initiale et souvent même présentant avec une netteté plus grande les caractères de son type originel; tel épithéliome de l'estomac dont les cellules au niveau du foyer primitif paraîtront polymorphes, atypiques, méconnaissables, présentera des métastases ganglionnaires à cellules cylindriques d'apparence assez caractéristique, pour que les premiers observateurs qui constatèrent de semblables lésions eussent cru à la formation hétérotopique de culs-de-sac glandulaires dans les ganglions lymphatiques. L'origine des cellules qui composent le noyau métastatique ganglionnaire est donc exclusivement attribuable à la migration et à la prolifération des cellules issues de la tumeur primitive. Hauser a constaté que seules les cellules émigrées présentaient des figures de

(1) Troisier, Thèse de Paris, 1874.

karyokinèse [1]. De ce foyer ganglionnaire partiront de nouvelles cellules, par la voie des lymphatiques efférents et qui, cheminant de proche en proche, iront infecter les ganglions voisins, y former de nouveaux foyers, puis des ganglions de plus en plus éloignés et finalement, rejoignant le canal thoracique, pourront alors se déverser dans le courant sanguin où nous les retrouverons tout à l'heure.

Ainsi dans l'envahissement des voies lymphatiques, ou pour parler suivant le langage de l'École, dans la métastase par voie lymphatique, la progression se fait des troncs lymphatiques aux ganglions de la région, de là aux ganglions éloignés et comme aboutissant au système circulatoire sanguin. Quelques particularités importantes sont en outre à signaler; l'envahissement se fait habituellement suivant le cours de la lymphe, mais la métastase rétrograde est extrêmement fréquente dans les voies lymphatiques. Dans le cancer de l'estomac par exemple, toutes les chaînes ganglionnaires lombaires et iliaques sont fréquemment prises, et Jaccoud [2] a depuis longtemps insisté sur la tuméfaction des ganglions inguinaux dans les néoplasmes de ce genre. Il peut arriver d'autre part que des ganglions très éloignés du siège du néoplasme soient secondairement intéressés sans lésions apparentes des voies intermédiaires et cela en vertu de particularités dans le régime de la circulation lymphatique sur lesquelles Troisier [3], puis Belin [4] ont insisté, en montrant la fréquence des adénopathies sus-claviculaires gauches dans les cancers de l'abdomen : les connexions du canal thoracique à sa terminaison, avec le groupe des ganglions de l'angle sterno-claviculaire expliquant le transport des cellules néoplasiques, et les inégalités de pression vasculaire au niveau du confluent du canal thoracique dans la veine jugulaire rendant compte du reflux possible, dans les ganglions voisins, des cellules émigrées jusque-là. Du reste, tantôt le canal thoracique a fourni passage aux cellules cancéreuses, sans que ses parois soient altérées, et tantôt les cellules cancéreuses greffées sur ses parois ont bourgeonné d'un bout à l'autre du conduit : Troisier a encore cette année rapporté un bel exemple de ce dernier mode d'action [5].

L'extension par les voies sanguines se fait suivant un mécanisme tout semblable. Elle peut déjà résulter de la pénétration susmentionnée par le canal thoracique, mais plus habituellement les veines sont envahies à leurs origines dans la tumeur. Souvent même de gros troncs veineux sont pénétrés par les cellules néoplasiques qui dissocient leurs tuniques.

(1) Petrik (*Deutsche Zeitschrift für Chir.*, 1891) confirme cette observation, quant aux épithéliomes; mais d'après lui, dans les métastases des sarcomes, il y aurait gonflement des endothéliums lymphatiques et participation de ceux-ci à la formation de la tumeur. Ces observations sont d'un contrôle trop difficile pour ne pas laisser prise au doute.

(2) Jaccoud, Leçons de clinique médicale faites à l'hôpital de la Pitié. Paris, 1888.

(3) Troisier, *Bull. de la Société méd. des hôpit.*, 1886-1888. — *Archives gén. de méd.*, 1889-1895.

(4) Belin (J.), Des adénopathies à distance dans le cancer viscéral. Thèse de Paris, 1888.

(5) Troisier, *Bull. de la Soc. méd. des hôp.*, 1897.

arrivent à la surface interne, et bourgeonnent dans la cavité. Ce bourgeonnement peut s'étendre assez loin; plus souvent des cellules détachées du néoplasme sont emportées par le courant sanguin et s'arrêtent dans le premier réseau capillaire sur leur passage. Cette migration est particulièrement intéressante et facile à suivre dans les réseaux capillaires du foie (Hanot et Gilbert) [1] où l'on peut retrouver les cellules néoplasiques dans les thromboses des branches portes et les suivre arrêtées dans les capillaires entre les cellules hépatiques d'abord intactes. Grâce à la multiplicité habituelle des noyaux secondaires dans le foie, on peut en voir à tous degrés d'évolution et saisir toutes les phases successives de leur développement. Ces cellules prolifèrent dans les vaisseaux et là encore ce sont seulement les cellules néoplasiques émigrées qui montrent des indices de multiplication, des figures de karyokinèse; elles font par leur accumulation éclater les parois vasculaires, compriment les travées de cellules hépatiques qui dégénèrent sans jamais participer à la constitution du néoplasme et finalement restent seules maîtresses du terrain.

Dans les réseaux sanguins, comme dans les ganglions lymphatiques, une première métastase donne lieu à de nouvelles; nous avions pris pour exemple une métastase hépatique; la circulation sus-hépatique est bientôt envahie de bourgeons cancéreux qui peuvent suivre les rameaux veineux jusqu'à la veine cave, ou plus habituellement des cellules détachées sont emportées par le courant sanguin, traversant les cavités cardiaques et vont s'emboliser dans les réseaux capillaires du poumon; nouveaux noyaux secondaires à ce niveau, et les cellules néoplasiques arrivées aux origines de la grande circulation peuvent être dès lors envoyées dans tous les organes et y pulluler.

Ces étapes intermédiaires ne sont d'ailleurs nullement nécessaires, des cellules jeunes, peu volumineuses, pouvant parfaitement traverser sans s'y arrêter les réseaux capillaires, exactement comme les globules du sang, et ne se fixer que dans les organes qui présentent des conditions particulièrement favorables à leur développement. C'est qu'en effet on observe une prédilection remarquable de tels ou tels néoplasmes pour tels ou tels tissus ou organes. Tandis qu'*a priori* il semblerait que les seules conditions de la mécanique circulatoire dussent régler la répartition dans l'organisme des cellules transportées par le courant sanguin, comme il arrive pour les embolies simples, pour les coagula fibrineux par exemple, il en est tout autrement des cellules néoplasiques. Il y a des organes de prédilection pour leurs localisations métastatiques, et cette prédilection change avec la variété des néoplasmes. Certains cancers par exemple se généralisent surtout au système osseux; ainsi, d'après les observations étudiées par Leuzinger [2], tandis que dans le cancer de l'utérus la proportion des métastases osseuses est de 2,5 à 3,5 pour 100, elle monte à 14 pour 100 dans

[1] Hanot et Gilbert, Études sur les maladies du foie.
[2] Leuzinger, Die Knochenmetastasen beim Krebs. *Inaug. Diss.* Zurich, 1886.

le cancer du sein et atteint 20 à 25 pour 100 dans le cancer du corps thyroïde. Létienne [1] a rapporté une belle observation de cancer du sein à métastases exclusivement osseuses, et von Recklinghausen a remarqué une semblable prédilection pour les os dans les métastases des cancers prostatiques. Il est exceptionnel de rencontrer des noyaux secondaires dans les muscles striés ; j'ai pourtant observé un fait de cancer primitif du poumon avec nombreuses métastases musculaires et Handford [2] a publié un fait semblable. Dans les sarcomes, les métastases pulmonaires sont fréquentes, plus peut-être que toutes les autres localisations [3].

Ces quelques exemples montrent l'importance du terrain organique dans la fixation des éléments néoplasiques migrateurs et cette importance se révèle non seulement par cette fixation élective dans certains tissus, mais aussi par la rapidité et l'intensité avec laquelle certains néoplasmes à développement malingre et torpide dans leur foyer d'origine prennent une croissance luxuriante une fois implantés dans un autre terrain ; ainsi il est commun de trouver d'énormes cancers du foie rapidement formés par métastases venues de cancers de l'estomac ou de l'intestin restés encore tout petits au moment de la mort.

Il arrive parfois que la dissémination des cellules ne se fasse pas dans le sens du courant sanguin, mais par le mécanisme des embolies veineuses rétrogrades. Zahn [4], Arnold [5] ont rapporté des faits de ce genre et ce dernier a cherché à en réaliser expérimentalement la production en provoquant une stase excessive dans le système circulatoire pulmonaire.

La diffusion du cancer le long des nerfs [6] est surtout intéressante au point de vue clinique, puisqu'elle rend compte de l'intensité des phénomènes douloureux dans certaines formes de cancers gastriques ou utérins, ou encore lorsque des noyaux métastatiques se forment au niveau des racines médullaires ; les éléments épithéliaux se développent d'abord dans le névrilème puis s'infiltrent dans les espaces interfasciculaires en repoussant les tubes nerveux qui dégénèrent [7].

Quand les végétations néoplasiques sont arrivées à la surface d'une

(1) Létienne, *Bull. de la Soc. anat.*, 1890.

(2) Handford, Two cases of mediastinal cancer. *Transact. of the pathol. Soc. of London.* 1888.

(3) Müller (*Beiträge zur Kenntniss der Metastasenbildung malignen Tumoren. Inaug. Diss.* Berne, 1892) donne une statistique basée sur les protocoles d'autopsie de l'Institut pathologique de Berne, de 1856 à 1891, et comprenant 623 cas de tumeurs malignes, dont 521 cancers et 102 sarcomes ; les sarcomes avec 47,2 pour 100 de métastases, les cancers avec 63,7 pour 100 : siégeant pour les cancers dans les ganglions 50,2 pour 100, le foie 28,2 pour 100, le péritoine 24 pour 100, le poumon 12,2 pour 100, les plèvres 10,5 pour 100 ; pour les sarcomes : poumon 59,9 pour 100, ganglions 29,4 pour 100, foie 11,7 pour 100. Les métastases sanguines sont donc plus fréquentes dans les sarcomes, les lymphatiques dans les cancers épithéliaux.

(4) Zahn, Beiträge zur Aetiologie des Ep. Krebs. *Virchow's Arch.*, 1889.

(5) Arnold, *Virchow's Arch.*, 1891.

(6) Colomiatti, Sur la diffusion du cancer le long des nerfs. Turin, 1876. — Pilliet, Cancer récidive du sein, propagation aux nerfs de l'aisselle. *Bull. Soc. Anat.*, 1892.

(7) Marcel Labbé, Épithéliome du sein. Récidive. Généralisation atteignant les racines médullaires. Soc. anat., 1895.

séreuse, les cellules peuvent soit se greffer par contact direct et sous l'influence des frottements, sur une surface avoisinante, soit après être tombées dans la cavité, souvent remplie de liquide exsudé sous l'influence irritative de la tumeur, y proliférer et aller s'implanter en des points éloignés, parfois sur toute la surface de la cavité. Ces cellules néoplasiques en suspension dans les épanchements des séreuses conservent en effet toute leur vitalité, comme nous avons pu le constater par les indices de prolifération que présentaient les cellules d'un épanchement pleural hémorragique dans un cas de généralisation de cancer de l'ovaire ([1]). Et comme les cavités séreuses sont reliées les unes aux autres par d'intimes connexions lymphatiques, l'infection de l'une entraîne celle des autres quand les parois en contact sont intéressées. C'est ainsi que le cancer passe du péritoine à la plèvre par les lymphatiques du diaphragme, ou des plèvres au péricarde.

Dans l'envahissement des séreuses, nous retrouvons cette même prédilection des néoplasmes pour tel ou tel terrain; certains se généralisent aux séreuses avec exubérance, et les cancers colloïdes notamment développent dans la cavité péritonéale des masses tout à fait hors de proportion avec le noyau primitif d'où elles proviennent.

Enfin et comme dernier mode de propagation des néoplasmes dans l'organisme, nous devons parler des greffes de surface, soit spontanées, soit provoquées et qui représentent en somme l'application du même processus, toutes les métastases soit lymphatiques, soit sanguines, soit séreuses, n'étant autre chose que des greffes interstitielles spontanées.

Au niveau des surfaces habituellement en contact, ou frottant l'une contre l'autre, des néoplasmes et particulièrement des cancers épithéliaux peuvent se greffer de l'une à l'autre, une ulcération d'abord banale, et souvent provoquée par l'irritation du contact de la tumeur, permettant l'implantation des cellules néoplasiques, mises en liberté quand le néoplasme est lui-même ulcéré, et leur développement ultérieur. V. Bergmann ([2]) a vu ainsi la transmission d'un cancer de la lèvre inférieure à la lèvre supérieure; des faits semblables ont été observés au larynx (Semon, Shattock, Newmann) ([3]), à la vulve (Hamburger) ([4]). Kauffmann ([5]) a noté la transmission de l'œil aux paupières et Fenwick ([6]) d'une face à l'autre de la vessie.

Un contact persistant et immédiat n'est du reste nullement nécessaire, le transport et les greffes à distance s'observent en effet; le cancer des lèvres, de la langue, de l'œsophage peut, les cellules étant entraînées par la déglutition et rencontrant vraisemblablement une surface exulcérée,

([1]) Soc. clinique, 1885.
([2]) Von Bergmann, *Deutsche med. Woch.*, 1887.
([3]) Semon et Shattock, *British med. Journal*, 1888. — Neumann, *Glasgow med. Journal*, 1888.
([4]) Hamburger, *Centr. f. Chir.*, 1892.
([5]) Cité par Geissler, Die Uebertragbarkeit des Carcinoms. *Arch. f. klin. Chir.*, 1895.
([6]) Fenwick, *Transact. pathol. Soc. of London*, 1888.

donner lieu à des végétations cancéreuses, à la face interne de l'estomac (Cornil, Klebs, Lücke). Nous avons observé un cas semblable où le cancer primitif siégeait à l'œsophage, et où trois végétations superficielles et de même structure histologique (épithélioma pavimenteux) se trouvaient à la surface de la muqueuse du grand cul-de-sac. Un cancer de l'œsophage a pu également après perforation de la trachée se greffer dans le poumon (Beck) [1] ; ou bien le transport peut être effectué par les doigts du malade se grattant, par exemple de l'oreille à la lèvre, comme dans un fait de Schimmelbusch.

Ces faits n'ont pas seulement un intérêt théorique, le transport et la greffe des cellules cancéreuses peut aussi bien être le résultat d'une intervention chirurgicale, et il y a des greffes cancéreuses opératoires comme il y a des greffes spontanées; le trajet d'une ponction d'ascite cancéreuse a plus d'une fois été inoculé et est devenu le point de départ de tumeurs nouvelles (Nicaise, Reincke, Courtin, etc.) [2]. Nous avons d'ailleurs précédemment signalé la vitalité et l'aptitude à multiplier des cellules contenues dans les épanchements cancéreux des séreuses.

Enfin la greffe a été faite de propos délibéré dans des interventions malfaisantes, comme dans les observations trop connues de Hahn [3], de V. Bergmann [4] et de l'anonyme cité par Cornil [5]. Claude et Pilliet [6] ont rapporté à la Société anatomique un fait de greffe cancéreuse involontaire dans une autoplastie à lambeau.

Dans cette longue énumération des métastases et greffes néoplasiques nous avons vu l'extension, la progression et la dissémination du mal se faire par un mécanisme exactement semblable à celui observé dans la dissémination des parasites des maladies infectieuses. Même infiltration de proche en proche dans les tissus, même envahissement des voies vasculaires, même dispersion embolique dans l'organisme, mêmes inoculations par contact. Mais à côté de cette identité de processus une différence fondamentale sur laquelle on ne saurait trop insister. Tandis que dans les infections microbiennes les cellules qui constituent les foyers inflammatoires sont les cellules de la région intéressée ou des cellules migratrices banales, toujours présentes en tous les points de l'organisme: dans les tumeurs généralisées, en tout et partout on retrouve seulement la cellule néoplasique spécifique; la cellule néoplasique identique dans les foyers secondaires et dans le foyer primitif et qui est une cellule de l'organisme. Si on la retrouve la même dans les foyers secondaires, c'est que ceux-ci sont formés par la prolifération exclusive des cellules venues du

(1) Cité par Geissler.
(2) Reineke, *Virchow's Arch.*, Bd. LI. — Courtin, Congrès franç. de chir., 1895.
(3) Hahn, *Berl. klin. Woch.*, 1888.
(4) Von Bergmann, Die gegenwärtigen Forschungen über den Ursprung des Krebses. Dorpat. 1876.
(5) Cornil, *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1891.
(6) Claude et Pilliet, *Bull. de la Soc. anat.*, 1895.

foyer primitif; car il n'est plus possible aujourd'hui de croire à la transformation par contact des cellules de la région envahie en cellules néoplasiques, et nous avons montré qu'il est facile de suivre les cellules proliférées dans toutes leurs migrations successives. La cellule néoplasique, en somme, se comporte comme un véritable parasite et c'est à elle qu'il faut rapporter les propriétés de malignité propres aux tumeurs.

La *malignité* n'est pas la gravité; une tumeur bénigne, quant à son évolution, peut être grave par le siège qu'elle occupe, par l'importance des fonctions organiques qu'elle entrave; la malignité c'est la propriété qu'ont les cellules des tumeurs d'envahir les tissus voisins, de se disséminer par les voies vasculaires, de se greffer en tous les points de l'organisme en se substituant aux éléments qu'elles y rencontrent. Mais la simple repullulation sur place n'implique pas la malignité, une tumeur incomplètement enlevée pouvant toujours continuer à croître par les parties qui en sont restées en place.

Une tumeur maligne est une tumeur qui se généralise, quelle que soit du reste la variété anatomique de ses éléments constituants, épithéliums ou cellules conjonctives; les uns comme les autres sont susceptibles de cette prolifération indéfinie et de ces propriétés infectantes. Nous savons que cela correspond généralement à une structure anatomique spéciale dont le caractère principal est l'atypie, de forme et de situation, des éléments cellulaires, mais nous ignorons cependant la cause du phénomène. En tout cas il s'agit là d'un phénomène commun à tous les éléments anatomiques de l'organisme dont la malignité est une fonction pathologique possible. Reste à voir jusqu'à quel point on peut considérer cette fonction cellulaire isolément, indépendamment du reste de l'organisme et d'une influence générale probable. Cela, nous le discuterons plus aisément après avoir étudié les résultats de l'expérimentation sur les tumeurs.

Malgré notre ignorance des causes, ces notions sur la nature de la malignité sont déjà de grande importance. Si la malignité est liée à la présence et à la dissémination des cellules néoplasiques hors de leur foyer primitif, on en doit tirer l'indication d'une extirpation précoce et complète de ce foyer primitif; et, si les cellules néoplasiques se greffent avec autant de facilité dans les tissus, il faut, en enlevant le néoplasme, prendre toutes précautions pour ne pas ensemencer le champ opératoire [1]. En outre et selon les variétés des néoplasmes et selon leur siège, le mode d'extension et la précocité plus ou moins grande des métastases fournissent des indications importantes, mais trop multiples pour pouvoir être passées en revue dans une étude d'ensemble.

Quant aux récidives locales, indépendamment de la réinoculation de la plaie, elles tiendront plus souvent à une extirpation incomplète et, à ce

[1] PLICQUE, Étude sur les guérisons durables obtenues par l'intervention chirurgicale dans les récidives des tumeurs malignes. Thèse de Paris, 1888.

[P. MENETRIER.]

point de vue, les observations de Heidenhain (¹) sur l'étude des surfaces amputées dans le cancer du sein sont particulièrement probantes, puisque, dans 12 cas où il put constater la présence de points cancéreux au niveau des surfaces de section, il y eut récidive locale, tandis que celle-ci ne se produisit pas dans 6 autres faits où des altérations semblables ne se présentaient pas.

Greffes, inoculations, essais de transmission. — Pathologie expérimentale des tumeurs. — Dans tous ces faits précédemment énumérés de greffe des cellules néoplasiques et surtout si l'on considère les greffes spontanées que sont les métastases, il semble que la réussite de la greffe, l'implantation des cellules sur un nouveau terrain soit la règle et la non-réussite l'exception. Il en est tout autrement lorsqu'on tente la transplantation de ces mêmes cellules dans un autre organisme; comme nous allons le voir, l'échec est de règle et à bien peu près constant.

Au point de vue de leur interprétation les faits en question peuvent être répartis en un certain nombre de catégories suivant qu'il s'agit de la transmission à un organisme de même espèce ou d'espèce différente et nous avons ainsi à passer en revue les faits de greffe et d'inoculation (nous employons ici indifféremment ces deux termes, les expériences que nous rapporterons relevant tantôt de l'une et tantôt de l'autre de ces méthodes de transmission) (²) de l'homme à l'homme, de l'homme à l'animal ou d'animal à animal d'espèce différente, enfin dans une même espèce animale.

Les inoculations de néoplasme d'homme à homme sont peu nombreuses et vraiment peu instructives; on peut évidemment laisser de côté les observations anciennes, partout citées, de Zacutus Lusitanus, de Peyrilhe, de Tulpius; l'expérience célèbre d'Alibert s'inoculant à lui-même et inoculant à Biett et trois autres personnes le suc d'un cancer fraîchement extirpé ne fut suivie d'aucun résultat; enfin les quelques faits cliniques où l'on a cru voir une contamination positive, tels que ceux de développement de cancer de la verge chez des hommes dont la femme était ou avait été atteinte de cancer de l'utérus (Clémon, Brouardel, Tross) (³) ou de coexistence de divers cancers chez deux époux (cancer de l'œsophage et cancer de l'utérus, Damaschino) (⁴), ne prouvent guère

(¹) Heidenhain, Ueber die Ursachen der localen Krebsrecidive nach Amputatio mammæ. *Deutsche med. Woch.*, 1889.

(²) Il est impossible, en résumant ici la pathologie expérimentale des tumeurs, de toujours nettement distinguer les faits de greffe véritable, des faits plutôt qualifiables, inoculations, c'est-à-dire dans lesquels, volontairement ou non, les observateurs ne se sont pas préoccupés de transporter d'une espèce à l'autre des tissus vivants; le plus souvent les détails fournis ne permettent pas de se renseigner avec certitude sur ce point, et il serait impossible de classer à part les observations selon l'un ou l'autre mode d'expérimentation. Pour le moment, nous nous occupons surtout de la transplantation de cellules vivantes et nous étudierons plus tard, aux théories pathogéniques, les essais d'inoculation parasitaire.

(³) Clémon, *Med. Record*, 1880. Cité par Budd. — Tross, Beiträge zur Frage über die Uebertragbarkeit des Carcinoms. *Inaug. Diss.* Heidelberg, 1887.

(⁴) Cité par Michaux, De la contagion du cancer. *Semaine méd.*, 1889.

que par leur rareté même le peu de vraisemblance d'une transmission.

Dans la transmission des tumeurs malignes de l'homme aux animaux, ce sont encore les faits négatifs qui dominent et cela déjà en ne tenant compte que des observations publiées, où les moindres résultats semblant en faveur d'une réussite de l'expérience ont été produits; la proportion des échecs est toutefois infiniment plus forte si l'on considère le nombre très grand d'observateurs, et nous en connaissons plusieurs qui n'ont pas cru devoir rapporter des expériences demeurées sans succès. Il suffira, du reste, d'une énumération de noms pour les observations négatives; depuis Peyrilhe[1] qui, au siècle dernier, injecta du suc cancéreux dans les veines d'un chien, en continuant avec Dupuytren, Valentin, Vogel, Weber, Dubuisson, Hyvert, Chatin, Hénocque et Leroy, Doutrelepont, Billroth, Lebert et O. Wyss, Senger, Seurin, Villemin, Tilanus, Israel, Klebs, Alberts, Shattock et Ballance, Fischl, Duplay et Cazin [2], Curtis [3], etc., tous ces auteurs ont sans succès employé les modes les plus divers de transmission, greffe, inoculations par toutes voies, ingestion alimentaire, etc.

Les résultats positifs sont en bien petit nombre au contraire et tous contestables; on peut laisser de côté les faits anciens de Langenbeck, Lebert et Follin, Goujon, Quinquaud, dont le contrôle est impossible et qui furent observés à une époque où l'on ne pouvait se garer des nombreuses causes d'erreur tenant à la survenance d'accidents et de lésions d'ordre septique et parasitaire. En pareille matière une observation n'est acceptable qu'avec le signalement précis et complet de la variété cellulaire des tumeurs transmises et des tumeurs produites.

Comme faits récents, nous trouvons ceux de Francotte et de Rechter [4], qui ont produit chez des souris des lésions bien probablement inflammatoires; de Firket [5], qui aurait obtenu chez le rat la greffe de sarcomes à évolution rapide, tuant les animaux en cinq semaines. Pfeiffer [6] rapporte, malheureusement sans détails suffisants, une inoculation de cancer primitif (?) du membre inférieur chez une jeune fille, inoculé à la souris; l'inoculation fut faite sous la queue, et il se forma au cou un cancer mélanique. Mayet [7] réussit par injection d'extrait glycériné d'une tumeur du sein à provoquer chez un rat, dans le rein, des nodules cancéreux;

(1) Peyrilhe, Diss. de Cancro. Paris, 1774.

(2) Israel, *Berl. klin. Woch.*, 1890, — Klebs, *Deutsche med. Woch.*, 1890. — Alberts, Das Carcinom in histol. und experim. path. Beziehung. Jena, 1887 et *Deutsche med. Zeitung*, 1890. — Shattock et Ballance, *British med. Journal.* 1891. — Fischl, Uebertragungsversuche mit Sarkom und Krebsgewebe des Menschen auf Thiere. *Fortschritte der Med.*, 1892. — Duplay et Cazin, *Semaine méd.*, 1892. — *Comptes rendus*, 1892. — Congrès intern. Rome, 1894. — Cazin, Des origines et des modes de transmission du cancer. Thèse de Paris, 1894.

(3) Curtis, A propos des parasites du cancer. *Presse méd.*, 1899.

(4) Francotte et De Rechter, Acad. de méd. de Belgique, 1892.

(5) Firket, *Semaine méd.*, 1895.

(6) Pfeiffer, Die Protozoen als Krankheitserreger. Jena, 1891.

(7) Mayet, *Comptes rendus*, 1893. — Deuxième Congrès français de méd. int. Bordeaux, 1895.

[*P. Menetrier.*]

Boinet ([1]) aurait également réussi à transmettre le cancer de l'homme au rat. Nous ne saurions ici discuter ces faits en détail, tous nous paraissent insuffisamment appuyés et la critique de plusieurs d'entre eux a été fort bien faite par Cazin dans sa thèse aux conclusions de laquelle nous nous associons pleinement. Il n'existe pas actuellement de faits positifs de transmission de tumeurs malignes de l'homme aux animaux ([2]).

Restent les transmissions et inoculations d'animal à animal de même espèce ; ce sont les seules pour lesquelles nous trouvions des résultats positifs et encore sont-ils en bien petit nombre relativement aux faits négatifs parmi lesquels nous pouvons citer ceux de Jeannel, Doutrelepont, Leblanc, Paul Bert, Senn, Rinne, Fischl, etc.

Comme observations positives, on peut rapporter un fait douteux de Novinski ([3]), de transmission de cancer de chien à chien ; deux faits de Wehr ([4]), également de chien à chien ; deux faits de Hanau ([5]), transmettant un épithéliome de rat à rat; d'Eiselsberg ([6]), transmettant un fibro-sarcome de rat à rat ; de Klencke, de cancer mélanique de cheval à cheval (mais la mélanose du cheval est-elle un cancer ?); la transmission en série prolongée de tumeurs chez les souris par Morau ([7]) ; les observations de Duplay et Cazin ([8]) sur des tumeurs du chien et du rat ayant une structure se rapprochant de celle des néoplasies inflammatoires ; un fait de Geissler ([9]) de transmission d'une tumeur en chou-fleur de chien à chien par inoculation dans le scrotum ([10]).

([1]) Boinet, *Marseille méd.*, 1894.

([2]) Outre le résultat négatif brut, il y a à retenir certaines conditions de ces expériences. Plusieurs observateurs se sont préoccupés d'opérer sur des animaux naturellement sujets aux néoplasmes malins (chiens, rats, souris), de choisir des sujets âgés (en raison du développement tardif des épithéliomes) et enfin de préparer ces animaux de diverses manières en cherchant à créer chez eux la dyscrasie supposée du cancer. Ainsi Alberts nourrissait ses chiens exclusivement de viande et de pommes de terre additionnées de phosphate de chaux et de chlorure de potassium, suivant la formule théorique imaginée par Beneke, comme pouvant amener les troubles nutritifs générateurs du cancer. D'autres ont employé l'ingestion répétée d'acide urique en raison des affinités admises entre les cancers épithéliaux et les affections arthritiques ou goutteuses, et cela sans succès. J'ai aussi, avec un résultat pareillement négatif, employé les injections d'extraits alcooliques ou aqueux longtemps répétées, de divers cancers, chez des animaux auxquels étaient ensuite greffés sous la peau des fragments de tumeur maligne de même variété. J'ai également essayé des intoxications lentes par le plomb et par l'arsenic. Enfin chez deux rats auxquels avaient été faites des greffes sous-cutanées de cancer du sein fraîchement enlevé, j'ai pratiqué quotidiennement, à la dose de 2 centimètres cubes, des injections de l'urine d'une femme atteinte de cancer du sein en récidive inopérable; l'expérience fut prolongée un mois et, au bout de ce temps, la résorption des fragments greffés était complète.

([3]) Novinski, Zur Frage über die Impfung krebsiger Geschwülste. *Centralblatt f. die med. Wiss.*, 1876.

([4]) Wehr, 17e et 18e Congrès Soc. all. de Chir., 1888-1889.

([5]) Hanau, Erfolgreiche experimentelle Uebertragung von Carcinom. *Fortschritte der Med.*, 1889.

([6]) Eiselsberg, *Wiener klin. Woch.*, 1890.

([7]) Morau, *Comptes rendus*, 1893.

([8]) Duplay et Cazin, Congrès intern. des sciences méd. Rome, 1894.

([9]) Geissler, Vingt-quatrième Congrès de la Société allemande de chirurgie. *Semaine méd.*, 1895.

([10]) Ces tumeurs des organes génitaux des chiens paraissent bien être des granulomes parasitaires et non de vrais néoplasmes. Une série de transmissions du même genre ont été rap-

Relativement au nombre considérable d'expériences tentées dans le but de transmettre les néoplasmes de l'homme aux animaux ou d'une espèce à l'autre, ce petit nombre de résultats positifs est bien significatif et contraste d'autant plus avec la facilité des greffes spontanées sur le sujet déjà porteur d'une tumeur.

A vrai dire, le transport d'une espèce animale à une autre peut mettre les cellules dans des conditions anormales impropres à leur développement ultérieur ; les éléments du sang injectés par transfusion dans les veines d'un animal d'espèce différente de celui qui les a fournis se détruisent rapidement et ne semblent même pas, dans les transfusions chez des animaux de même espèce, présenter une survie beaucoup plus longue; les expériences de Zahn (¹), de Leopold (²) ont également montré la résorption rapide des tissus introduits dans un organisme étranger. Ces auteurs avaient cru toutefois à une plus grande vitalité des tissus fœtaux et néanmoins, dans les expériences de Cohnheim (³) et de Maas, après un développement temporaire, les fragments greffés étaient résorbés en cinq semaines au plus. Les greffes de tissus particulièrement vivaces, comme l'épiderme, ne prennent pas d'une espèce à une autre, les fragments de peau de pigeon, de poulet, de cobaye, de grenouille, transplantés sur des plaies humaines, ne survivent pas, n'adhèrent pas aux bourgeons charnus, mais sont résorbés ou éliminés (⁴). Il n'est donc pas étonnant que les tissus néoplasiques ne se greffent pas mieux que les tissus sains. Mais dans une même espèce, les greffes prennent facilement, les exemples en abondent, expérimentaux (Paul Bert) ou cliniques (Reverdin, Ollier, Thiersch), et bien que dans ces cas il soit assez difficile de connaître exactement la durée de vie des éléments greffés, ces résultats n'en contrastent pas moins avec la rareté des succès dans la greffe des tumeurs sur animaux de même espèce.

Mais il faut suivre de plus près ce qui se passe dans la greffe néoplasique et les modifications des tissus à son niveau. Il peut tout d'abord arriver que les précautions antiseptiques soient insuffisantes; l'échec, en ce cas, s'explique facilement (⁵).

portées par Smith et Washbourn. *Infective tumours in the genitals of dogs. The Lancet*, 1897.

(¹) Zahn, Sur le sort des tissus implantés dans l'organisme. Congrès méd. intern. de Genève, 1878.

(²) Leopold, *Virchow's Arch.*, LXXXV.

(³) Cohnheim, *Virchow's Arch.*, LXX, et Allgemeine Pathol.

(⁴) Orcel, Contribution à l'étude des greffes zoocutanées avec la peau du poulet. *Lyon méd.*, 1888. — Lartail, Des transplantations de peau et de muqueuses animales sur les plaies de l'homme. Thèse de Paris, 1894.

(⁵) Parmi les conséquences de ces inoculations septiques, et outre les faits depuis longtemps connus de noyaux inflammatoires circonscrits ou disséminés dans les viscères, ces derniers obtenus surtout par les observateurs qui ont employé la voie veineuse comme mode d'inoculation du cancer, nous signalerons certaines formes inflammatoires que nous avons observées chez le rat, justement un des animaux les plus employés en ces sortes d'expériences. Nous avons vu chez des rats blancs, auxquels nous avions sans grandes précautions antiseptiques inséré des fragments d'épithéliomes dans la cavité péritonéale, se développer, après un temps assez long,

Si les précautions antiseptiques sont parfaites, le fragment inséré dans les tissus ou dans les séreuses suscite des réactions phagocytaires, est bientôt entouré de fibrine exsudée, puis de leucocytes, qui, selon l'espèce animale, forment une paroi d'enkystement plus ou moins épaisse tout autour, et finalement le pénètrent et le résorbent. Comme Duplay et Cazin, comme Fischl, nous avons constaté la nécrose des cellules des fragments ainsi insérés, qui ne présentent au bout de peu de jours aucune apparence de vie, aucune tendance à la greffe.

Restent à examiner les quelques cas où la greffe a pu réellement se développer en tumeur extensive. Si nous nous reportons aux observations précédemment rapportées, nous voyons que sur les faits positifs obtenus il s'en trouve, comme ceux de Duplay et Cazin, dont les auteurs n'osent affirmer le caractère néoplasique ; et de fait, les vétérinaires sont encore bien peu fixés sur la nature des végétations des organes génitaux des chiens et des chiennes et sur la possibilité d'y voir des lésions infectieuses ; c'est la critique adressée par Israel (¹) à la présentation de Geissler, et cela doit inspirer également quelques doutes au sujet des observations de Wehr, concernant des cas semblables. Je ne vois guère, en somme, que les observations de Hanau et celles de Morau, qui se présentent comme réellement probantes.

Mais pour pouvoir les interpréter, je dois rapporter les résultats d'expériences que j'ai faites concurremment avec Netter sur ces mêmes tumeurs de souris observées par Morau. Plusieurs fois ces tumeurs sont apparues spontanément chez les souris élevées dans le laboratoire de Netter et plusieurs fois il a greffé avec succès les tumeurs des unes aux autres de ses souris ; ces résultats sont donc confirmatifs de ceux de Morau. Avec les

deux, trois mois et plus, de volumineuses masses néoplasiques atteignant deux, trois et quatre centimètres de diamètre, solides, charnues, sauf quelques points ramollis au centre, s'accompagnant d'envahissement ganglionnaire, avec hyperplasie des ganglions intéressés, non seulement dans la cavité abdominale, mais aussi dans le thorax ; présentant en somme l'apparence d'un néoplasme en voie de généralisation. Un fragment de ces tumeurs inséré dans le péritoine d'un autre rat, donnait naissance à une nouvelle tumeur semblable, et nous avons pu les reproduire en série par des inoculations successives. En réalité il s'agissait de néoplasies infectieuses et le plus souvent on retrouvait dans les points ramollis du centre de la masse, les fragments de la tumeur inoculée, en bouillie putrilagineuse, dont l'ensemencement fournissait à la culture d'abondantes colonies microbiennes, de microbes multiples et d'ordre banal, sans qu'il nous ait paru que l'un en particulier fût plutôt à incriminer. Du reste, si les fragments de tumeur inoculés reproduisaient des tumeurs, les parasites isolés, cultivés et réinoculés en culture pure dans le péritoine d'autres animaux, les tuaient habituellement de septicémie sans réaction locale, et sans productions néoplasiques. C'est que ces produits néoplasiques nous paraissent en effet un mode de réaction propre à l'animal en expérience et correspondant à l'agression de parasites peu virulents ou peu nombreux, comme il arrive lorsqu'ils sont disséminés dans un tissu. Mais ce qui nous intéresse en ce cas, c'est la facilité des erreurs que de semblables apparences peuvent suggérer, d'autant qu'à l'examen histologique ces masses néoplasiques présentent une structure en apparence identique à celle du sarcome fasciculé ou du fibrosarcome, et que nous-même nous y serions laissé tromper si dans le premier fait observé le cancer inoculé n'avait été un épithéliome. Sans vouloir imputer à autrui une semblable erreur, ces faits nous forcent à conserver quelques doutes dans l'interprétation des observations de greffes de tumeurs sarcomateuses ou fibro-sarcomateuses réussies chez le rat.

(¹) Vingt-quatrième Congrès de la Soc. allem. de chir. *Semaine méd.*, 1895

mêmes tumeurs, avec la même technique, mais opérant dans un autre laboratoire et sur des souris de provenance différente, j'ai constamment échoué dans la transmission des tumeurs, et cela dans un très grand nombre de cas[1] ; les fragments insérés sous la peau ont été résorbés complètement et les souris conservées longtemps après n'ont présenté aucune formation néoplasique. Une fois seulement, chez une souris morte d'infection accidentelle trois mois après la greffe, j'ai retrouvé le fragment de tumeur inoculé, sans trace de dégénérescence des cellules à l'examen microscopique, mais sans avoir en aucune manière accru son volume, bien greffé par conséquent, mais demeuré sans aucune tendance extensive.

Si maintenant l'on considère que chez les souris de Morau plusieurs fois les tumeurs sont apparues spontanément, sans inoculations, ni greffes ; qu'il en était de même chez les rats qui ont servi aux expériences de Hanau ; que la seule différence entre les expériences de Netter et les miennes a été qu'il opérait également sur des animaux de même race et de même famille chez lesquels des tumeurs pouvaient apparaître spontanément, tandis que cela ne s'est jamais présenté chez mes souris, on verra que les faits les plus positifs de transmission de tumeurs ont été observés parmi des animaux sujets à en présenter spontanément, et même en admettant que ce soient bien les greffes ou les inoculations qui aient été le point de départ des nouvelles tumeurs, on peut se demander si ces animaux ne se trouvaient pas justement dans un état analogue à celui des malades cancéreux chez lesquels la greffe réussit aussi facilement à se faire soit spontanément, soit artificiellement.

La seule conclusion possible, à notre avis, c'est que la cellule infectante n'est pas tout dans les néoplasies malignes, il faut tenir compte du milieu où elle évolue, de l'ensemble de l'organisme. Si on peut, en effet, greffer la cellule néoplasique dans un autre organisme sans qu'elle montre de propriétés envahissantes, comme le prouve notre expérience précédemment mentionnée, alors pourtant que la transplantation ne suffit pas à elle seule à lui faire perdre ses propriétés, comme le montre l'exemple des greffes et inoculations chez les cancéreux ; si vraiment la transmission expérimentale ne réussit que chez des animaux nettement prédisposés et de prédisposition similaire (c'est-à-dire pouvant présenter spontanément des tumeurs de même variété que celle qu'on leur inocule), c'est qu'il doit y avoir dans l'ensemble de l'organisme quelque chose qui permet ou empêche ces proliférations néoplasiques. Cet état particulier de l'organisme est actuellement plus difficile à définir qu'à prouver ; il est probablement analogue aux modifications des tissus et des humeurs qui, dans les maladies microbiennes, permettent l'infection ou même en rendent le développement inévitable et peut s'expliquer également par le trouble des

[1] Aujourd'hui, mes essais de transmission de tumeurs de souris à souris sont au nombre de plus de cinquante expériences ; toutes sauf le fait cité ci-dessus, avec un résultat complètement négatif.

fonctions phagocytaires, des réactions nerveuses, de la composition des humeurs, etc. L'infection cellulaire des tumeurs malignes nécessite, comme les infections microbiennes, une prédisposition de l'organisme, un état de réceptivité. Cela correspond, en adaptation plus moderne, à cet affaiblissement de la résistance physiologique des tissus dont Cohnheim fait l'essence même de la malignité, et l'on peut ainsi considérer les tumeurs malignes comme la combinaison d'un trouble local, perversion des fonctions cellulaires, et d'un état général imprécis, constitué vraisemblablement par des modifications organiques et fonctionnelles multiples, mais que l'on peut encore provisoirement qualifier de dyscrasie cancéreuse.

Retentissement du cancer sur l'organisme. Physiologie pathologique. — Cette dyscrasie cancéreuse supposée est sans symptômes connus, exactement comme la prédisposition aux maladies microbiennes et ne doit pas être confondue avec la cachexie cancéreuse. Celle-ci est un phénomène secondaire et tardif de l'évolution des néoplasies malignes, variable pour chacune d'elles, variable surtout, comme tous les phénomènes symptomatiques de ces néoplasies, selon la variété des organes atteints et l'importance de leurs fonctions.

Pour l'expliquer, on a invoqué les troubles de la nutrition, le mode anormal des échanges organiques chez les cancéreux, la destruction exagérée des matériaux albuminoïdes (F. Müller, Klemperer) [1], l'augmentation des substances réductrices du sang (Trinkler) [2]. Ces troubles se révéleraient par les modifications de l'urine que Rommelaere [3] a cru caractéristiques des cancers, diminution de l'urée excrétée, diminution de l'acide phosphorique et des chlorures. Les assertions de Rommelaere et des partisans de ses idées ont suscité de nombreux travaux contradictoires [4]; nous citerons seulement les analyses récemment publiées par Duplay et Cazin et qui prouvent que les variations observées dans les excreta urinaires sont exclusivement en rapport avec l'alimentation: chez tous ceux de leurs cancéreux dont l'alimentation restait suffisante, ils n'ont pas trouvé un chiffre d'urée inférieur à 21 grammes en moyenne.

Mais pour beaucoup la cause principale de la cachexie réside dans les propriétés toxiques, spécifiques ou non des sucs cancéreux, dont la résorption agirait sur l'organisme par les leucomaïnes formées dans ces tissus de nutrition vicieuse (Pilliet) [5]. On a du reste expérimentalement produit des accidents graves chez les animaux par l'injection de substances toxiques retirées des tumeurs; Boinet [6] a extrait du squirrhe et de

(1) Müller, Stoffwechseluntersuchungen bei Krebskranken. *Zeitschrift für klin. Med.*, 1889. — Klemperer, Ueber d. Stoffwechsel und das Koma der Krebskranken. *Berliner klin. Woch.*, 1889

(2) Trinkler, *Centr. f. die med. Wiss.*, 1890.

(3) Rommelaere, *Journal de méd. de Bruxelles*, 1883-1884. — *Annales de l'Université de Bruxelles*, t. III.

(4) Kirmisson, Congrès de chir., 1885. — Grégoire, Thèse de Paris, 1883. — Lucas-Championnière, Société de chirurgie, 1893. — Duplay et Cazin, *Arch. gén. de méd.*, 1895.

(5) Pilliet, Sur les théories chimiques de la cachexie cancéreuse. *Progrès méd.*, 1888.

(6) Boinet, Soc. biol., 1895.

l'encéphaloïde du sein une toxine donnant la réaction des ptomaïnes et déterminant des accidents rapidement mortels chez un chien déjà cancéreux, moins active chez les chiens normaux; Pfeiffer [1] a observé que les dissolutions de tissu cancéreux dans une solution de sel marin agissaient chez le lapin comme les ptomaïnes des sarcosporidies et déterminaient des accidents de fièvre, de salivation et de collapsus mortel. Freire [2] a tué un oiseau par injection de sang cancéreux. Pour Mayet, l'action nocive des produits cancéreux s'exerce à longue échéance. F. Müller a constaté que l'injection du sérum sanguin de cancéreux chez des chiens détermine une destruction des matériaux albuminoïdes plus abondante qu'une semblable injection de sérum normal. Feltz a trouvé l'urine des cancéreux plus toxique que l'urine normale; Gaudier et Hilt [3] ont chez 17 cancéreux constaté cet excès de toxicité des urines, et Griffiths [4] a extrait de l'urine des cancéreux une base très toxique qu'il appelle cancérine et qui ne se rencontrerait pas à l'état normal.

Cliniquement, Gross aurait observé des phénomènes de septicémie foudroyante et de coma carcinomateux consécutifs au ramollissement d'un cancer. Klemperer a observé deux cas de coma semblables au coma diabétique et survenus chez des cancéreux; il a trouvé une diminution notable de l'alcalinité du sang et constaté la présence de l'acide oxybutyrique dans l'urine.

Adamkiewicz [5] a particulièrement insisté sur la toxicité des produits cancéreux; d'après lui, les carcinomes et les cancroïdes renferment à l'état frais un poison semblable au poison cadavérique, tuant les animaux en quelques heures par paralysie du cerveau, lorsqu'on applique à la surface de cet organe un fragment de néoplasme cancéreux. La critique de ces théories a été faite par Hansemann [6] et les expériences de Geissler [7], pratiquées suivant les règles d'une antisepsie rigoureuse, ont montré la parfaite innocuité pour les animaux de fragments de néoplasmes insérés au niveau des centres nerveux.

C'est qu'en effet, il s'agit dans toutes les observations précédemment rapportées d'interpréter des phénomènes très complexes et en parlant de toxicité des produits cancéreux, les observateurs ne se sont pas suffisamment tenus en garde contre les fermentations microbiennes qui se produisent si facilement dans les tissus mal nourris, nécrosés par places et le plus souvent envahis dès l'ulcération de leur surface par des parasites

(1) PFEIFFER, Die Protozoen, etc.

(2) FREIRE-DOMINGOS, Première étude expérimentale sur la nature du cancer. Rio de Janeiro, 1887.

(3) GAUDIER et HILT, Soc. biol., 1894.

(4) GRIFFITHS, *Comptes rendus*, 1894.

(5) ADAMKIEWICZ, Ueber die Giftigkeit der bösartigen Geschwülste. *Wiener med. Blätter*, 1890. — Weitere Beobachtungen, etc. *Ibid.*, 1891. — Zur Reaktion der Carcinom. *Wiener medicin. Wochenschrift*, 1893. — Zur Krebsparasitenfrage. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1895.

(6) HANSEMANN, *Berl. klin. Woch*, 1895

(7) GEISSLER, *Loc. cit.*

[P. MENETRIER.]

divers, et contre les accidents infectieux qui peuvent résulter de leur introduction dans les tissus [1].

Bard [2] attribue la cachexie à la résorption des produits élaborés par les cellules des tumeurs. Ces produits, d'après lui, ne seraient autres que les produits normaux des sécrétions glandulaires; les cellules néoplasiques fonctionnant comme les cellules normales dont elles dérivent, mais faute de canaux et conduits excréteurs, déversant dans le courant circulatoire les produits de leur activité; comme conséquence, le cancer des glandes à produit de sécrétion particulièrement actif causera une cachexie d'autant plus rapide (cachexie gastrique, cachexie pancréatique, etc.).

Cette conception ne nous paraît pas soutenable; évidemment les cellules néoplasiques doivent, comme toutes les cellules de l'organisme, fournir au sang des produits d'élaboration, et en raison du trouble de leurs fonctions, de leur évolution anormale, il est très probable que ces produits sont nuisibles. Mais ces produits ne sont nullement en rapport avec la sécrétion physiologique des glandes atteintes, et l'on comprendrait difficilement par exemple que dans le cancer de l'estomac, où toutes les glandes de la muqueuse ne sécrètent plus qu'un suc inactif, les cellules du néoplasme seules eussent conservé leurs propriétés sécrétoires physiologiques.

Pour nous, la cachexie cancéreuse est le produit complexe de facteurs très multiples, dont les principaux sont : les produits et les déchets de vie des cellules néoplasiques; les substances résultant des dégénérations diverses des mêmes éléments; la perturbation et souvent l'annulation complète des fonctions physiologiques de l'organe atteint, généralement altéré avant même l'apparition du cancer (en vertu des rapports des épithéliomes avec les inflammations chroniques et comme le prouve l'exemple du cancer de l'estomac); l'entrave aux fonctions d'organes voisins (compression des voies biliaires dans le cancer du pancréas, des uretères dans le cancer de l'utérus); les déperditions organiques résultant des hémorragies; les infections qui se produisent au niveau des surfaces ulcérées (cancers à forme septicémique, Hanot [3], Achard [4], Hérard [5]), les résorptions de matières putrides au niveau de ces ulcérations situées dans des cavités anfractueuses, et les dégénérescences viscérales qui en sont la conséquence (fréquence de la stéatose hépatique dans le cancer de l'utérus, où elle peut atteindre un degré qui ne se rencontre en aucune autre affection; fréquence des néphrites parenchymateuses dans les

[1] Pour notre compte et sans avoir employé, il est vrai, des doses massives de dilutions de cancer ou d'urines de cancéreux, nous n'avons du moins jamais constaté de phénomènes d'intoxication chez les animaux soumis aux injections à dose moyenne et longtemps prolongée de l'un ou l'autre de ces produits.

[2] BARD, Précis d'anat. pathol.

[3] HANOT, *Arch. gén. de méd.*, 1892.

[4] Soc. méd. des hôp., 1895.

[5] HÉRARD, Thèse de Paris, 1896.

cancers en général, 10 fois sur 50 cas d'après Schrader [1]), etc. [2].

Cette énumération forcément incomplète explique néanmoins la variabilité de cette cachexie selon la forme des néoplasmes (les sarcomes et tumeurs malignes des tissus conjonctivo-vasculaires intéressant beaucoup plus rarement et plus tardivement les viscères, ne produisent pas une cachexie aussi rapide que les épithéliomes) et selon le siège, les cancers glandulaires amenant plus promptement ces divers troubles que ceux des surfaces de revêtement. Aussi à l'inverse de l'opinion émise par Bard, nous trouvons que le cancer du pancréas fournit un exemple très démonstratif, car son évolution est tout autre dans les cas où il s'accompagne de la compression simultanée des voies pancréatiques et biliaires et des grands syndromes de la destruction du pancréas ou du foie, et dans les cas où, comme nous l'avons observé, les fonctions de ces deux glandes sont en grande partie conservées.

Influences modificatrices de l'évolution des tumeurs malignes. — Essais de thérapeutique. — Ce qui ressort de l'exposé que nous venons de faire de la biologie générale des tumeurs malignes, des cancers, c'est la marche inexorable de leur évolution progressive, qui avec plus ou moins de rapidité, selon les formes et les variétés, tend à l'envahissement de l'organisme, à l'extension sur place ou à distance, la mort seule venant y mettre un terme.

En dehors de l'extirpation, qui, totale, peut être curatrice, la rétrocession spontanée ne s'observe pas. On a cru toutefois que certaines influences, des maladies intercurrentes, l'érysipèle notamment, pouvaient amener l'arrêt de croissance et la disparition de tumeurs malignes, et sans qu'il soit bien établi jusqu'à quel point on peut considérer ces faits comme concernant de véritables tumeurs malignes, on a essayé de provoquer une semblable action, soit par l'inoculation du streptocoque érysipélateux (Fehleisen), soit par l'injection de ses produits de culture (Spronck [3], Coley [4]), soit encore par l'injection du sérum d'animaux vaccinés contre le streptocoque (Emmerich et Scholl) [5]. Les résultats ont été entièrement négatifs pour les néoplasies épithéliales, très douteux pour les sarcomes, dont le diagnostic histologique est toujours moins précis, et, par contre, des accidents fâcheux ont été observés et même l'inoculation de streptocoques virulents a pu amener la mort.

D'autre part, et assimilant les cancers à une maladie microbienne, Richet et Héricourt [6] ont tenté d'obtenir un sérum anticancéreux en vaccinant des animaux par l'inoculation de produits néoplasiques, sans du

(1) SCHRADER, Beiträge zur Statistik des Magenkrebses. *Inaug. Diss.* Gottingen, 1886.

(2) KLIPPEL a étudié les lésions dégénératives des nerfs, de la moelle et des muscles chez les cancéreux. Les accidents nerveux du cancer, in *Arch. gén. de méd.*, 1899.

(3) SPRONCK. Tumeurs malignes et maladies infectieuses. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1892.

(4) COLEY, New-York Acad. of med., 1893 et *Med. Record*, 1895.

(5) EMMERICH et SCHOLL, *Deutsche med. Woch.*, 1895. — *Soc. de biol.*, 1895.

(6) RICHET et HÉRICOURT, *Comptes rendus*, 29 avril 1895 et 1896. — BOINET, Des sérums anticancéreux dans le cancer du larynx et le cancer en général. In *Traité de thérapeutique appliquée*, fasc. VII, 1896. — BERETTA, De la sérothérapie dans les néoplasmes. Thèse de Paris, 1896.

reste paraître s'être préoccupés de la variété anatomique de ces tumeurs. L'idée théorique était contestable, les résultats pratiques ne paraissent pas avoir été plus heureux.

CHAPITRE IV

ÉTIOLOGIE GÉNÉRALE DES TUMEURS

Les conditions étiologiques qui président au développement des tumeurs sont encore bien peu précises et très difficiles à classer utilement, tant à cause de la complexité des faits considérés que de l'ignorance où nous sommes des influences réellement agissantes dans la production de ces néoplasies. Ces influences sont vraisemblablement multiples et variées selon les variétés de tumeurs ; tel facteur d'importance capitale pour l'une étant sans effet sur telle autre. Il serait donc utile de pouvoir faire pour chacune une étiologie séparée ; mais comme nous l'avons précédemment exposé, c'est seulement la connaissance de cette étiologie qui pourrait nous permettre un classement rationnel des tumeurs ; elle nous manque, et à son défaut il ne nous est guère possible de préciser pour chaque variété anatomique les influences qui lui sont propres. Aussi nous nous contenterons de passer en revue, suivant l'usage, les principales conditions habituellement étudiées dans les chapitres d'étiologie en tâchant, quand la chose est possible, d'en faire l'application aux formes morbides plus spécialement en rapport avec elles ; nous essaierons ensuite de tirer parti des faits les mieux établis pour discuter les hypothèses pathogéniques émises à leur sujet.

Age. — Si d'une manière générale les tumeurs se montrent d'autant plus fréquentes qu'on se rapproche davantage de la seconde moitié de la vie, il y a pourtant de grandes différences dans les variétés de tumeurs observées aux divers âges. Les néoplasies conjonctivo-vasculaires sont plus précoces, les néoplasies épithéliales et surtout les néoplasies épithéliales malignes plus tardives.

Les nævi, les malformations cutanées sont appréciables dès la naissance, et les nævi vasculaires sont incomparablement plus fréquents dans les premières années de la vie que plus tard, un grand nombre de ces malformations disparaissant par la suite spontanément (Depaul).

Les exostoses se montrent au moment de la croissance du squelette, les dermoïdes surtout au moment de la puberté et de la pousse de la barbe, les kystes de l'ovaire au moment de la puberté (Cohnheim) [1]. Mais, même avant la naissance, la prolifération cellulaire déviée aboutit également à la

[1] Allgemeine Pathologie.

formation de véritables tumeurs (Christiani) [1] semblables à celles de l'adulte, susceptibles d'évolution maligne, souvent de type conjonctif ou dérivés, sarcomes, myxomes, myxo-sarcomes, myomes, rhabdomyomes, parfois épithéliaux et pouvant intéresser des viscères qui, comme l'estomac (Cullingworth, Leube), le foie (Parker) [2], sont plus particulièrement atteints chez l'adulte.

En ne tenant compte que des tumeurs malignes, les seules pour lesquelles on puisse utiliser des statistiques suffisamment étendues, la fréquence des tumeurs augmente avec l'âge. Ainsi dans une statistique [3] de la mortalité par cancer en Angleterre et dans le pays de Galles, durant 30 ans, de 1851 à 1880, on trouve les proportions suivantes sur 25 757 décès par cancer :

45	ont eu lieu chez des sujets	au-dessous de	5 ans.
46	—	de	5 à 14 ans.
136	—	de	15 à 24 —
339	—	de	25 à 34 —
1351	—	de	35 à 44 —
3155	—	de	45 à 54 —
5360	—	de	55 à 64 —
7389	—	de	65 à 74 —
7936	—	au-dessus de.	74 ans.

Avec des variantes dans les résultats des diverses statistiques, il y a tout de même concordance générale dans la rareté relative des faits classés comme cancer dans les premières années de la vie. Ainsi en additionnant la précédente statistique avec celles de Lebert, d'Espine, Moore et de Breslau, ce qui donne un chiffre total de 90 459 décès par cancer, Mariage [4] en trouve seulement 672 avant 10 ans, soit une proportion de 0,75 pour 100.

Les néoplasies conjonctives, les sarcomes s'observent dès les premières années de la vie, présentent leur fréquence maxima vers 30 ans et deviennent plus rares dans la vieillesse. Cette fréquence est variable du reste selon les organes atteints et les formes du néoplasme ; les tableaux suivants de Gross et de Schwartz, que nous reproduisons d'après Quénu, peuvent en donner idée pour deux des variétés les plus importantes.

SARCOMES DU SEIN	
De 9 à 19 ans	15 cas.
20 à 29 —	16 —
30 à 39 —	40 —
40 à 49 —	39 —
50 à 59 —	23 —
60 à 69 —	14 —
75 ans.	1 —

OSTÉOSARCOMES	
De 0 à 10 ans	3 cas.
10 à 20 —	45 —
20 à 30 —	66 —
30 à 40 —	30 —
40 à 50 —	22 —
50 à 60 —	16 —
60 à 70 —	5 —
70 à 80 —	3 —

(1) Christiani, Des néoplasmes congénitaux. *Journal de l'anat.*, 1891.
(2) Parker, *Transact. path. Soc. of London*, 1884.
(3) *British med. Journal*, 1883. Citée d'après Quénu.
(4) Mariage, Essai sur les tumeurs malignes des enfants. Thèse de Paris, 1895.

[P. MENETRIER.]

L'âge n'a pas moins d'influence sur le siège des néoplasmes; chez les enfants où prédominent les tumeurs conjonctivo-vasculaires, les localisations sont toutes différentes de celles de l'adulte. On en jugera par les tableaux suivants, relevés par Duzan [1] et par Picot [2], où les organes sont rangés suivant l'ordre de fréquence de leurs localisations néoplasiques.

DUZAN		PICOT	
1° Yeux.	70 cas.	Œil et annexes. . . .	100 cas.
2° Reins.	45 —	Reins.	80 —
3° Testicule	11 —	Os	67 —
4° Prostate	8 —	Encéphale.	23 —
5° Langue.	5 —	Abdomen, bassin . . .	19 —
6° Os.	5 —	Testicule	15 —
7° Abdomen.	5 —	Foie	13 —
8° Encéphale.	5 —	Dure-mère.	8 —
9° Poumons et plèvre .	4 —	Prostate.	8 —
10° Dure-mère . . .	4 —	Peau	8 —
11° Pancréas	3 —	Vulve, vagin, utérus .	8 —
12° Foie	2 —	Intestin.	7 —
13° Amygdales	2 —	Cou.	6 —
14° Rectum.	2 —	Langue	6 —
15° Larynx.	1 —	Ovaire	6 —

Ainsi l'utérus, l'estomac, le sein, qui fournissent la grande majorité des néoplasies malignes de l'adulte, ne figurent pas sur cette liste ou seulement pour des chiffres insignifiants. Il suffit du reste de comparer avec les deux statistiques précédentes les relevés classiques suivants, qui donnent la proportion relative des organes atteints à tout âge.

VIRCHOW	p. 100.	D'ESPINE	p. 100.	LEICHTENSTEIN	p. 100.
1° Estomac	34,9	Estomac	45,0	Utérus.	31
2° Utérus et vagin .	18,5	Utérus	15,0	Estomac	27
3° Intestin	8,1	Foie	12,0	Mamelle	12
4° Foie.	7,5	Mamelle.	8,5	Foie.	6
5° Face et lèvres. .	4,9	Intestin.	8,3	Autres organes . .	23
6° Sein.	4,3	Rectum.	3,0		

Mais ici il s'agit des cancers de l'adulte et partant en grande majorité de tumeurs épithéliales.

Les néoplasies épithéliales sont en effet exceptionnelles dans l'enfance (sauf certains adénomes du tube digestif au sujet desquels on peut souvent se poser la question d'une origine par malformation congénitale et qui mériteraient ainsi d'être rapprochés des nævi cutanés) : rares avant 30 ans, elles deviennent surtout fréquentes dans la seconde moitié de la vie, présentent leur maximum numérique de 50 à 65, mais doivent être considérées comme de plus en plus fréquentes proportionnellement aux autres maladies à mesure que l'âge est plus avancé. Cela correspondrait.

(1) Duzan, Le cancer chez les enfants. Thèse de Paris, 1876.
(2) Picot, Les tumeurs malignes chez les enfants. *Revue méd. de la Suisse rom.*, 1883.

d'après Thiersch, dont l'opinion est généralement acceptée en Allemagne, à la rupture des rapports physiologiques entre le tissu conjonctif et les épithéliums, ces derniers conservant leur vitalité quand les tissus de substance conjonctive entrent déjà en involution sénile. Il est difficile de voir dans cette hypothèse une explication du développement tardif des épithéliomes; il n'est nullement prouvé que l'involution sénile des tissus conjonctifs ne s'accompagne pas d'une involution parallèle des tissus épithéliaux; il semble même y avoir un rapport de fréquence entre les altérations hypertrophiques du tissu conjonctif, les scléroses viscérales et le développement des néoplasmes épithéliaux, et cette fréquence tardive des épithéliomes nous paraît bien plutôt explicable par les rapports très intimes qui les unissent aux inflammations chroniques de longue durée.

En tout cas, l'augmentation de fréquence des épithéliomes avec l'âge est un fait constant et les maxima s'observent à peu près les mêmes, que l'on consulte les statistiques d'ensemble ou celles qui sont particulières aux tumeurs d'un seul organe. Ces dernières sont intéressantes à citer. Pour les épithéliomes de la face, le plus grand nombre des observations concernent des malades de 45 à 60 ans (Ohren), de 61 à 65 (Bonde), de 60 à 70 (Rapock). Pour les lèvres, 55 ans en moyenne (Eschweiler), 62 ans (Wœrner); la peau, de 40 à 70 ans (Volkmann, Durand); le sein, de 40 à 60 ans (Hildebrand), de 50 à 60 (Rapock); le sein chez l'homme, 50 ans en moyenne (Williams); le foie, de 45 à 65 (Siegrist); l'estomac, de 40 à 70 (Hœberlin, Schrader, Eisenhart) ([1]), avec, selon Schrader, une différence entre les hommes où l'âge moyen serait de 40 à 50 ans, et les femmes de 60 à 70 ans; la langue, 60 ans en moyenne avec deux maxima de 40 à 50 et de 60 à 70 (Steiner) ([2]).

Le développement des épithéliomes dans les premières années de la vie est donc un fait absolument exceptionnel, et c'est ainsi que Gallard ([3]), dans une statistique composée uniquement d'observations accompagnées d'examen histologique, ne trouve sur 1065 cas de tumeurs épithéliales que 6 seulement rencontrées au-dessous de 10 ans, soit une proportion de 0,56 pour 100 ([4]).

([1]) Ohren, *Arch. für klin. Chir.*, XXXVII. — Bonde, *Inaug. Diss.* Heidelberg, 1888. — Rapock. *Deutsche Zeitschrift für Chir.*, XXX. — Eschweiler, *Ibid.*, XXIX. — Wœrner, *Beitrag zur klin. Chir.*, 1886. — Volkmann, Ueber den primären Krebs der Extremitäten. *Klin. Vorträge*, 1889. — Durand, Thèse de Paris, 1888. — Hildebrand, *Deutsche Zeit. für Chir.*, XXV. — Williams, *Lancet*, 1889. — Siegrist, *Inaug. Diss.* Zurich, 1888. — Hœberlin, *Deutsche Arch. für klin. Med.*, 1889. — *Münch. med. Woch.*, 1888. — Schrader, *Inaug. Diss.* Göttingen, 1886. — Eisenhart. *Münch. med. Woch.*, 1886.

([2]) Steiner, *Inaug. Diss.* Heidelberg, 1890.

([3]) Gallard, De l'épithéliome aux divers âges. Thèse de Paris, 1892.

([4]) Ces observations d'épithéliomes précoces sont assez exceptionnelles pour qu'on en doive citer quelques-unes à titre d'exemple : Cancer épithélial du larynx chez un enfant de 8 mois (Dufour, Soc. anat., 1865); cancer cylindrique du pancréas chez un enfant de 2 ans (Kuhn, *Berl. klin. Woch.*, 1887); cancer du rein, enfant de 5 ans 1/2 (Czerny, *Archive der Kinderheilkunde*, 1890); cancer du testicule, enfant de 6 ans 1/2 (Reboul, *Marseille méd.*, 1895); cancer de l'utérus, enfant de 8 ans (Ganghofner), enfant de 2 ans (Rosenstein, *Virchow's Arch.*, XCII; Liebmann, *Ibid.*, CXVII); épithéliome de la lèvre et du nez, enfant de 8 ans (Krasno-

[P. MENETRIER.]

Sexe. — La plupart des observateurs admettent que les néoplasies malignes sont plus fréquentes chez la femme que chez l'homme. Lebert, sur 349 cas, trouve 131 hommes et 218 femmes; d'Espine, sur 66, hommes 23, femmes 43; Williams, sur 1974 cas, hommes 510 et femmes 1464; Simpson admet le rapport de 5 hommes cancéreux pour 12 femmes; Nedopil, de 5 hommes pour 11 femmes; Hœberlin, de 4,1 hommes pour 4,7 femmes. Ces derniers chiffres se rapprochent de bien près. Il faut en outre remarquer que les chiffres élevés de cancers féminins tiennent à la grande fréquence des cancers de l'utérus et du sein, et que, selon la remarque de Quénu, il s'agit là de cancers externes d'un diagnostic plus facile.

Si l'on tient compte du siège, la proportion se trouve en effet renversée pour certains organes, pour l'estomac où Hœberlin donne les chiffres de 7 hommes contre 5 femmes; Schrader, hommes 3, femmes 2; pour la langue, où Pannel [1] réunit 547 cas chez l'homme contre 100 chez la femme; Steiner arrive à des proportions semblables. Pour les lèvres, hommes 90 pour 100 et seulement 10 pour 100 chez la femme (Heurtaux, Wœrner). Dans les cas de cancers des extrémités réunis par Volkmann, on trouve 140 hommes contre 65 femmes, avec cette répartition suivant les causes : cancer développé sur des cicatrices, hommes 94, femmes 29; sur des nævi, hommes 5, femmes 6; sur une peau paraissant saine, hommes 12, femmes 15. Les cancers du larynx prédominent chez l'homme (Lublinsky, Fränkel), ceux de la face également (Bonde, Rapock). Pour le poumon, Fuchs [2], sur 69 cas, compte 38 hommes contre 26 femmes.

Au contraire, prédominent chez la femme : les cancers des voies biliaires et du foie (Marchand [3], Klebs [4], Zenker [5], Siegrist); toutefois, pour le foie seul, Hanot et Gilbert [6] admettent une plus grande fréquence chez l'homme, et cela en raison de la prédominance dans le sexe masculin du cancer avec cirrhose; les tumeurs du sein, Williams sur 2422 tumeurs du sein de toute nature, en trouve seulement 25 chez l'homme; Schulthess [7] donne 98,6 pour 100 chez la femme et 1,59 pour 100 chez l'homme.

Cette énumération de chiffres pourra paraître fastidieuse; ils n'en fournissent pas moins des données d'importance majeure sur l'étiologie

boff, *Revue des mal. de l'enfance*, XI); carcinome de l'ovaire, enfant de 8 ans (Mariage, Thèse de Paris, 1895); cancer du foie, 11 ans (Deschamps, *France méd.*, 1885); cancer de l'estomac, 13 ans (Moore, *Semaine méd.*, 1884); 14 ans (Scheffer, *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1880); épithéliome de la lèvre, 15 ans (Gangolphe, *Lyon méd.*, 1892); épithéliome de l'estomac, 19 ans (Hirtz et Lesné, *Méd. mod.*, 1896).

(1) Pannel, *Guy's Hosp. Rep.*, XLV.

(2) Fuchs, *Inaug. Diss.* München, 1886.

(3) Marchand, *Deutsche med. Woch.*, XIV.

(4) Klebs, Allgemeine Pathologie.

(5) Zenker, Der primäre Krebs der Gallenblase und s. Beziehung zu Gallensteinen und Gallenblasennarben. *Deutsche Arch. für klin. Med.*, 1889.

(6) Hanot et Gilbert, Études sur les maladies du foie. Paris, 1888.

(7) Schulthess, Beiträge zur klin. Chir., IV.

des tumeurs, et en particulier des néoplasies épithéliales malignes dont il est à peu près exclusivement question dans tous ces faits. Il y a dans cette fréquence différente des cancers de l'un et l'autre sexe et dans cette prédilection pour certains organes, variable selon qu'il s'agit d'hommes ou de femmes, une démonstration flagrante de l'influence prédominante qu'exercent les irritations chroniques sur le développement des cancers. Si, en effet, comme il semble admis par la majorité des observateurs, la femme est plus que l'homme prédisposée aux cancers, comment expliquer cette énorme prédominance des épithéliomes de la bouche et des lèvres chez l'homme, sinon par la fréquence également plus grande chez lui des irritations chroniques de ces parties, par le tabac, la pipe et l'alcool. L'exemple des cancers du foie et des voies biliaires n'est pas moins topique; la lithiase est plus fréquente chez la femme et le cancer des voies biliaires également; la cirrhose est plus fréquente chez l'homme, et le cancer du foie l'est aussi. En somme les organes qui, dans l'un et l'autre sexe, sont plus particulièrement atteints, sont ceux qui sont le plus sujets aux états inflammatoires chroniques provoqués par les habitudes, le mode de vie, les travaux, les vices mêmes particuliers à chaque sexe.

Quant aux tumeurs sarcomateuses, certaines paraissent prédominer dans le sexe masculin; l'ostéosarcome des membres est, d'après Schwartz [1], près de deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme (sur 196 cas, il trouve, hommes 122, femmes 74); il en est de même du sarcome de la clavicule (Chevalier) et, dans une proportion moindre, de l'omoplate (Demandre), tandis que, pour l'ostéosarcome du bassin, les différences sont minimes, 29 hommes et 25 femmes dans la statistique de Havage [2]. Ces faits ne sont-ils pas tout en faveur de l'influence des traumatismes dans le développement des ostéosarcomes?

Hérédité. — C'est là une des influences le plus généralement admises dans le développement des tumeurs de toute nature et de toute variété, mais plus particulièrement des tumeurs malignes, et l'on trouve partout cités des exemples de familles cancéreuses; celui que rapporte Broca [3] peut servir de type : dans une famille suivie pendant quatre générations, le cancer est apparu 16 fois : première génération, cancer du sein; deuxième génération : 4 filles meurent, 2 d'un cancer du sein, 2 d'un cancer du foie; troisième génération : 6 cancers du sein, 2 cancers du foie, 1 cancer de l'estomac, 1 de l'utérus, et 8 autres personnes mortes sans cancer; quatrième génération : 1 cancer du sein et 8 autres non cancéreux. Il est difficile de critiquer les observations de ce genre, bien que quelques doutes restent dans l'esprit quand il faut tenir compte de renseignements commémoratifs plus ou moins anciens; et cette remarque est surtout importante en ce qui concerne les statistiques faites non plus

(1) Schwartz, Des ostéosarcomes des membres. Thèse d'agr. de Paris, 1880.
(2) Havage, Étude clinique sur les tumeurs des os du bassin. Thèse de Paris, 1882.
(3) Broca. Traité des tumeurs, p. 151.

d'après les souvenirs d'un médecin soignant pendant de longues années une même famille, mais basées sur les renseignements recueillis auprès des malades, renseignements combien variables et d'interprétation si changeante. Aussi la comparaison de quelques statistiques montre une grande dissemblance dans les résultats obtenus.

Williams [1], sur 255 cas de cancer du sein ou de l'utérus, trouve une proportion de 9,5 pour 100 de malades issues de parents cancéreux (toujours la mère et jamais le père) et 19,7 pour 100 ayant des cancéreux dans leur famille. Dans une seconde série portant sur des cancers du sein, il arrive à une proportion de 28,9 pour 100 avec cancers dans la famille. Ce qui est à peu près exactement la proportion admise par Paget, 1 cas sur 5 relevant d'une influence héréditaire. Butlin [2] a réuni un assez grand nombre d'observations recueillies par des médecins de familles, pouvant connaître par eux-mêmes les antécédents de leurs malades; sur 210 cas de cancers du sein, 68 malades avaient des cancéreux dans leur famille. Shattock et Ballance rapportent l'histoire d'une mère et de ses cinq filles qui toutes moururent de cancer du sein gauche.

Par contre, Snow [3] ayant trouvé sur 1075 cas de tumeurs malignes (dont 57 sarcomes), 169, soit 15,7 pour 100 avec cancer chez les parents, a eu l'idée de faire une même enquête chez 78 personnes bien portantes, et la proportion des cancéreux dans la famille de ces dernières s'est trouvée de 17 à 19 pour 100. Cette contre-épreuve me paraît très instructive. D'ailleurs Hœberlin, dans le cancer de l'estomac, ne voit intervenir les antécédents héréditaires que dans la proportion de 10,9 pour 100 des cas; Rapock, sur 599 cancéreux observés à la clinique chirurgicale de Strasbourg, en trouve 19 seulement avec hérédité similaire; et Durand, seulement 2 cas sur 90 cancers des cicatrices. L'influence héréditaire est aussi rarement signalée dans les cancers de la face et de la langue.

Pour les tumeurs bénignes, on a également recherché l'influence héréditaire. Broca en cite des exemples pour l'adénome du sein. Cette influence est surtout admise pour les nævi et difformités cutanées et cela, ainsi que le remarque Lancereaux, de toute antiquité : *A pisis Pisones, ciceribus Cicerones, lentibus Lentulos appellatos esse.*

En fait, rien n'est plus rationnel que d'admettre une influence héréditaire dans le développement des tumeurs, et cela du reste n'explique aucunement les causes de leur développement; n'y a-t-il pas également une prédisposition héréditaire aux maladies infectieuses, à l'hémorragie cérébrale ou aux myopathies atrophiques?

Quant à préciser davantage quelle est l'influence morbide transmise, il est difficile de le faire. Verneuil admettait une hérédité complexe qui se

(1) Williams, The family history of cancerous patients. *British med. Journal*. 1884.
(2) Butlin, Reports of the collective investigation Committee of the british med. Assoc. *British med. Journal*, 1887.
(3) Snow, *British med. Journal*, 1888.

résume dans cette proposition : « Une mère cancéreuse peut léguer à ses enfants un épithéliome, un lipome, un fibrome, tout aussi bien qu'un carcinome, et réciproquement ». Il est évident qu'avec une pareille diversité dans les manifestations de l'hérédité néoplasique, les observations confirmatives ne peuvent faire défaut.

Quant à la transmission héréditaire directe et immédiate, il n'y a guère à citer comme exemple que la célèbre observation de Friedreich ([1]). Ce dernier trouva un noyau cancéreux dans le genou gauche d'un fœtus dont la mère succomba à un cancer primitif du foie, diagnostiqué pendant la grossesse et rapidement généralisé. On pourrait en ce cas penser à une métastase issue par embolie du cancer de la mère, les cellules ayant pu, au moyen de quelque lésion placentaire, franchir les barrières qui séparent les circulations maternelle et fœtale. Cohnheim croit, en raison de la différence de volume signalée entre les cellules du noyau fœtal et celle des tumeurs de la mère, qu'il s'agit là non d'une métastase, mais d'une tumeur cancéreuse héréditaire et déjà développée dans la vie fœtale. Il est vraiment impossible de tirer parti d'un fait aussi exceptionnel, comme des deux suivants : Lebert ([2]) rapporte avoir trouvé dans la cavité péritonéale d'un fœtus de quatre mois qui provenait d'une femme morte d'une infection cancéreuse des plus générales « une masse molle et grisâtre qui avait certainement de la ressemblance avec l'encéphaloïde ». Enfin Peabody ([3]) a publié l'observation d'un garçon de trois ans à l'autopsie duquel on trouva un sarcome du cervelet à cellules rondes et très vasculaire. La mère de cet enfant avait été opérée à plusieurs reprises d'un fibro-sarcome du cou.

Tempéraments. — Habitudes. — Alimentation. — Climats et races. — Cette influence héréditaire, ou cet état général prédisposant, dont l'hypothèse nous a paru justifiée par les raisons précédemment exposées, se traduisent-ils par un tempérament particulier, reconnaissable? La plupart des auteurs admettent, sans plus de précision, et je ne pense pas qu'il soit actuellement possible de faire autrement, l'existence de cet état général favorable au développement des tumeurs.

D'autres ont voulu préciser davantage : Rokitansky opposait la tuberculose au cancer comme dérivant de deux états opposés : l'hypinose et l'hyperinose, la première constituée par l'augmentation de l'albumine et de la graisse dans le sang, la seconde par l'augmentation de la fibrine. Bazin considérait le cancer comme dernière expression de la diathèse herpétique; et cette idée de diathèse a surtout été développée par Verneuil et ses élèves ([4]), d'après lesquels toutes les tumeurs bénignes ou malignes,

([1]) Friedreich, *Virchow's Arch.*, XXXVI.
([2]) Lebert, Traité des maladies cancéreuses.
([3]) Peabody, *New-York med. Record*, 1886.
([4]) Verneuil, Congrès international de Copenhague, 1884. — Ricard, De la pluralité des néoplasmes, etc. Thèse de Paris, 1885. — Isch-Wall, Thèse de Paris, 1891. — Tuffier signale la coïncidence avec le diabète et l'explique par l'origine arthritique commune. (*Archives génér. de méd.*, 1888.)

[P. MENETRIER.]

simples ou complexes, et de toute structure histologique, sont l'expression isolée ou multiple d'une même diathèse, la diathèse néoplasique et le fond de cette diathèse n'est autre chose que l'arthritisme.

L'influence de tel ou tel mode d'alimentation, incriminée souvent dans le développement des diathèses, a été ici également suspectée. D'après Leblanc [1], Trasbot, les cancers seraient plus fréquents chez les carnivores que chez les herbivores, et les assertions de Delafond, qui objectait avoir souvent aussi observé des cancers chez ces dernières espèces animales, sont devenues suspectes depuis que nous connaissons l'actinomycose, qui, à l'époque de Delafond, n'était pas encore sortie du groupe des tumeurs. Verneuil incriminait également l'alimentation carnée et il posa même la question de savoir si la viande de porc ne serait pas spécialement nocive. Beneke [2] attribuait le développement des cancers à une dyscrasie créée par l'abus d'une nourriture trop riche en azote et en acide phosphorique.

Ces hypothèses sont bien vagues et bien peu appuyées de faits. Elles sont, en outre, contredites par les observations de cancers observés chez des végétariens; Duchaussoy [3] en a rapporté 2 exemples et Hendley [4], aux Indes, sur 102 cancéreux en a compté 61 purement végétariens.

Ou bien encore, la nutrition ne pourrait-elle être modifiée sous l'influence du système nerveux? Ces influences nerveuses ont été souvent invoquées, surtout agissant sous forme d'action dépressive; à ce titre, on trouve partout cité l'exemple de Napoléon. Récemment encore, Marshall [5] a cru trouver la cause du cancer et de la prolifération atypique dans le manque de relation des cellules cancéreuses avec le système nerveux, qui serait le régulateur à la fois de la fonction et de la morphologie des tissus. C'est attribuer une importance exagérée à l'influence du système nerveux sur les fonctions végétatives et spécifiques des cellules, qui croissent, se multiplient, et surtout s'ordonnent suivant le plan d'organisation tout à fait en dehors de son influence et même avant son apparition; outre qu'on n'a jamais précisé ce que pourrait bien être le trouble du système nerveux générateur du processus néoplasique. Pour notre part, et recherchant une influence de ce genre, nous avons, dans plusieurs cancers de la langue et de l'estomac, examiné histologiquement les ganglions sympathiques en rapport avec le siège du néoplasme et, en aucun cas, nous ne les avons trouvés altérés.

Nous serons brefs sur l'influence des climats et des races; on trouve partout citée l'immunité relativement aux tumeurs malignes des îles Fœroë et de l'Islande, et le contraste observé par Jourdanet entre les terres chaudes du Mexique où le cancer serait exceptionnel, tandis qu'on l'observerait avec fréquence sur les hauts plateaux du même pays. Généralement

(1) LEBLANC, *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1854.
(2) F.-W. BENEKE, Zur Statistic des Carcinoms, etc. Cassel, 1881.
(3) DUCHAUSSOY, Soc. de méd. prat., 1888.
(4) HENDLEY, *British med. Journal.*
(5) MARSHALL, The Morton lecture on cancer. *Lancet*, 1889.

on insiste sur ce fait que les cancers se voient surtout chez les civilisés et dans les régions tempérées. Nous avons cité précédemment des observations de cancers recueillies aux Indes, qui montrent que le cancer ne craint pas les régions chaudes. D'ailleurs, n'est-ce pas surtout chez les civilisés que s'exerce le mieux l'observation médicale, et si chez nous il faut déjà se méfier des statistiques, quel profit tirer, pour une comparaison sérieuse, des renseignements pathologiques qui nous sont fournis sur les pays barbares ou sauvages?

Toutefois, l'influence de la civilisation et des changements qu'elle entraîne dans les habitudes sociales, déjà incriminés par Tanchou, semblerait confirmée par les statistiques anglaises que nous avons précédemment citées et qui donnent une augmentation croissante des décès par cancer enregistrés en Angleterre et dans le pays de Galles : 7107 de 1851 à 1860, 8688 de 1861 à 1870 et 11 155 de 1871 à 1880 (1). Verneuil (2) aussi admettait une augmentation progressive en comparant sa pratique des dernières années à ce qu'il avait vu au début de sa carrière. A Lyon, Fabre (3) a également trouvé une augmentation des faits de cancer consignés dans les statistiques mortuaires, augmentation régulière, d'année en année, 444 cas en 1875 et 580 en 1891; mais il a aussi constaté qu'en comparant ces chiffres au chiffre de la population de la ville, également en augmentation régulière d'année en année, la proportion restait rigoureusement la même. Et cela nous paraît donner la note juste. En ces cas, comme en tous ceux où l'on est obligé d'utiliser les statistiques, il est prudent de rester quelque peu sceptique à l'égard de leurs conclusions, surtout quand on sait de quelles erreurs additionnées elles se composent.

La condition sociale a-t-elle une influence? D'Espine croit le cancer plus fréquent chez les riches et Hofmeyer trouve exactement le contraire : une proportion de 5,6 pour 100 chez les pauvres, contre 2,18 pour 100 chez les riches.

Contagion et infection. — La facilité avec laquelle les théories parasitaires permettent aujourd'hui d'expliquer le développement des maladies et le succès des enquêtes étiologiques entreprises depuis quelques années pour la détermination des causes de la tuberculose, la fièvre typhoïde, le choléra, etc., ont naturellement conduit à entreprendre des recherches analogues pour le cancer, que, du reste, les médecins qui s'en sont occupés ont paru considérer comme une maladie définie, quels que fussent le siège et la variété anatomique des tumeurs. Grâce à cette largeur de conception, il n'a pas été difficile de trouver des foyers endémiques et

(1) Une statistique de Williams rapportée dans le *Centralblatt f. Bakt.* de 1897 (die zunehmenden Erkrankungen an Krebs) fournit les comparaisons suivantes des décès par cancer en Angleterre.

En 1840 il y avait 2786 décès par cancer, soit 1/8646 de l'ensemble de la population; 1/129 de la mortalité générale; en 1894, il y a eu 21 422 décès par cancer, soit 1/1405 de l'ensemble de la population; 1/23 de la mortalité générale.

(2) Verneuil, *Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, 1893.

(3) Fabre, De la contagion du cancer. Thèse de Lyon, 1892.

des épidémies de cancer, des maisons (Guelliot[1]), Shattock et Ballance), des rues, des villages (P. Lucas-Championnière[2], Arnaudet, etc.) habités par le cancer et dont les habitants sont simultanément ou successivement frappés de toutes formes de cancers et quelquefois à des années de distance, mais peu importe.

Arnaudet[3], dans une petite commune de Normandie, relève en huit années 11 décès par cancer, sur un chiffre total de 74 décès, soit une proportion de 14,88 pour 100 qui, comparée à la moyenne fournie par les statistiques parisiennes, 4,16 pour 100, donne ainsi un chiffre trois fois plus fort. Des observations ultérieures du même observateur et de médecins exerçant dans la même région donnent des résultats semblables. Dans d'autres régions, P. Lucas-Championnière, Guelliot, utilisant soit les faits de leur observation personnelle, soit surtout les observations de médecins de campagne, arrivent à des résultats analogues.

Et pour suivre la comparaison avec la fièvre typhoïde, on cherche également l'origine hydrique de la contagion, la maladie suivant le cours des eaux (Arnaudet), et particulièrement disséminée en Normandie par le cidre dont on connaît les procédés de fabrication peu hygiéniques; à moins que le rôle des eaux ne soit indirect, le cancer étant provoqué par les piqûres d'insectes aquatiques (Fiessinger)[4]. Un médecin anglais Haviland[5] a dressé une carte de la répartition du cancer en Angleterre et dans le pays de Galles, montrant que les habitants des plateaux secs sont peu sujets au cancer, tandis que ceux qui vivent le long des rivières à débordements périodiques se trouvent atteints beaucoup plus fréquemment. D'autre part, L. Noël[6] croit trouver une explication de l'endémicité du cancer en certaines régions dans l'existence, aux mêmes lieux, d'une maladie des arbres appelée chancre ou cancer des arbres, et dont le nom indique évidemment les propriétés malfaisantes.

Ces idées, certainement ingénieuses, reposent malheureusement sur des faits peu probants, sur des observations bien incomplètes, souvent même plutôt des souvenirs ou des impressions que des observations rédigées et où l'on ne paraît pas tenir un compte suffisant des difficultés du diagnostic des cancers viscéraux, gastriques notamment, qui abondent dans ces statistiques, alors surtout qu'en aucun cas il ne saurait y avoir de contrôle anatomique.

D'ailleurs, aux statistiques, on peut toujours opposer les statistiques: Brunon[7] a fait, en Normandie même, une contre-enquête et la majorité

(1) Guelliot, *Union méd. du Nord-Est*, 1891. — *Gaz. des hôp.*, 1892.

(2) P. Lucas-Championnière, *Journal de méd. et de chir. prat.*, 1889.

(3) Arnaudet, Le cancer dans une commune de Normandie, *Normandie méd.*, 1889-1890. — Sorel, *Normandie méd.*, 1890. — Rebulet, *Ibid.*, 1891.

(4) Fiessinger, Pathogénie du cancer. *Revue de méd.*, 1895.

(5) Cité par Léon Noël, Sur la topographie et la contagion du cancer. Chancre ou cancer des arbres. Cancer des hommes. Thèse de Paris, 1897.

(6) *Loc. cit.*

(7) Brunon, Enquête sur le cancer en Normandie. Rouen, 1895.

des médecins qui lui ont répondu n'ont pas remarqué dans leur pays cette fréquence insolite des cancers. On ne saurait non plus prendre comme point de comparaison et comme critérium de la fréquence normale des cancers la statistique parisienne; car, indépendamment des causes d'erreur inhérentes à son mode de confection et qui sont trop nombreuses pour qu'il soit possible d'attribuer une grande valeur aux résultats qu'elle donne, elle est radicalement faussée au point de vue qui nous occupe par la fréquence excessive de la tuberculose à Paris, fréquence qui relègue au second plan toutes les autres causes morbides. Justement, dans leurs mémoires, P. Lucas-Championnière, Arnaudet signalent la rareté de la tuberculose dans les pays où ils ont observé; la tuberculose tue avant l'âge du cancer : les malades d'Arnaudet étaient, pour la plupart, fort âgés et la fréquence du cancer croît avec l'âge. Des raisons de ce genre pourraient, jusqu'à un certain point, expliquer une fréquence relative plus grande des cancers dans les campagnes que dans les villes, ainsi que l'admettent nombre de médecins.

Mais, vraiment, il ne nous paraît jusqu'à présent sortir aucun éclaircissement de ces enquêtes étiologiques et leur défaut capital, irrémissible, nous paraît être la conception du cancer comme maladie. Les tumeurs malignes constituent un groupe morbide, une même famille pathologique si l'on veut, mais pas une maladie, et, quelle que soit l'hypothèse admise sur leur pathogénie, il est impossible de leur supposer une cause unique pour toutes; si elles sont d'origine parasitaire, il n'est pas supposable que le parasite de l'épithéliome des lèvres soit le même que celui du cancer du foie ou de l'ostéo-sarcome des membres; et que serait une enquête étiologique où l'on confondrait la tuberculose, la syphilis, la morve et l'infection purulente, sous prétexte que ce sont toutes des maladies microbiennes anatomiquement parentes?

La doctrine parasitaire des tumeurs s'appuie, d'autre part, sur l'expérimentation et les faits de transmission accidentelle ou provoquée que nous avons précédemment étudiés en les interprétant comme greffes cellulaires et sur les observations bactériologiques et histologiques, que nous étudierons un peu plus loin avec les théories pathogéniques.

Actions traumatiques et irritatives. — Plus puissantes et d'action plus facilement démontrable sont les causes locales traumatiques ou irritatives. C'étaient là des causes généralement acceptées des anciens, qui distinguaient mal les tuméfactions, les épanchements de sang ou d'humeurs, immédiatement consécutifs aux traumatismes, des véritables tumeurs par prolifération de tissu; acceptées toujours dans les idées populaires, qui, le plus souvent, ne font que continuer les traditions scientifiques des âges précédents; mais ces idées ont été en partie laissées de côté au fur et à mesure que nos connaissances de la structure des tumeurs se perfectionnaient, qu'on apprenait à mieux distinguer entre les conséquences de ces diverses actions traumatiques, et la complexité des néoplasmes parut hors de proportion avec les causes si simples invoquées

pour leur production. On y revient aujourd'hui, et c'est qu'en effet les traumatismes, passagers ou répétés, les irritations et inflammations chroniques sont des causes puissantes de prolifération cellulaire et que celle-ci constitue justement le substratum anatomique de la notion de tumeur.

Il importe de distinguer, dans ces influences irritatives, le traumatisme brusque, plus ou moins violent, mais temporaire, de l'action persistante, continue, agissant lentement mais indéfiniment, des irritations mécaniques, physiques, chimiques ou inflammatoires. Car il semble bien que ces modes d'action divers correspondent à des effets différents et influencent le développement de tumeurs différentes.

Les traumatismes brusques, dont la contusion représente le type, sont plus particulièrement incriminés et le plus grand nombre des malades porteurs de tumeurs en font remonter le début à un accident de ce genre, si fréquemment même que l'on en est induit à suspecter leur témoignage et à penser qu'ils se sont suggéré à eux-mêmes cette étiologie comme expliquant le mieux le développement de leur mal. Cette étiologie a pourtant pour elle des appuis considérables, depuis A. Paré, Boerhaave, van Swieten, Morgagni, Velpeau, jusqu'à Virchow, Paget, Verneuil et les nombreux élèves qui se sont inspirés de son enseignement [1].

Même en se montrant rigoureux dans le choix des observations, et il faut l'être justement en raison de cette tendance des malades à expliquer leur mal d'une façon plausible, on en trouve un nombre assez considérable pour entraîner la conviction; et l'on ne peut, en effet, nier l'influence causale du traumatisme quand un tissu ou un organe, sains antérieurement, deviennent, à la suite d'une contusion, le siège d'une tuméfaction inflammatoire, qui ne rétrocède pas mais croît ensuite progressivement, se constituant en tumeur.

Si l'on considère quelles variétés de tumeurs résultent de cette sorte de traumatismes, il semble que ce soient surtout des tumeurs dérivées des tissus conjonctivo-vasculaires, beaucoup plutôt que des tumeurs épithéliales, ces dernières semblant plus spécialement en rapport avec les irritations chroniques et longtemps prolongées. Nous sommes en cela d'accord avec Schuchardt [2], qui oppose à ce point de vue le sarcome et le carcinome, le premier consécutif à un trauma unique, le second à des irritations répétées, et Quénu admet également l'influence plus particulière des traumatismes dans le développement des tumeurs conjonctives.

Les sarcomes et particulièrement les sarcomes des os, relèvent souvent d'une origine traumatique; Boerhaave, van Swieten ont déjà signalé des observations susceptibles d'une semblable interprétation. Dans une statistique de Gross [3], sur 144 cas d'ostéosarcome, 63 étaient manifestement sous la dépendance d'un traumatisme; il en est de même des

(1) Leclerc, Contusion et néoplasmes. Thèse de Paris, 1883.
(2) Schuchardt, Beiträge zur Entstehung des Carcinoms aus chron. entzündlichem Zustande der Schleimhäute und Hautdecken. *Klin. Vortr. f. Chir.*, 1885.
(3) Cité par Schwartz, Thèse d'agr., 1880.

sarcomes d'autres organes, notamment de la mamelle et du testicule (Leclerc). Dans ces faits, le traumatisme a été suivi d'une tuméfaction inflammatoire qui ne rétrocédait pas, mais se confondit avec le développement ultérieur de la tumeur, continuité dans les accidents qui rend évidente la relation causale.

Cette influence des traumatismes brusques et passagers, agissant par effraction et contrition des tissus, épanchement plus ou moins abondant de sang et, partant, lésions vasculaires constantes, est particulièrement intéressante à constater dans le développement des sarcomes, étant donnée l'origine de ces tumeurs dans le tissu conjonctivo-vasculaire, plus particulièrement intéressé en ces cas, et par le siège même de la contusion et par les phénomènes ultérieurs de réparation qui s'effectuent à ses dépens. Il est donc directement incité à proliférer, et, dans des conditions anormales, quoi d'étonnant alors qu'il le fasse d'une manière également anormale?

Cette même influence existe pour les néoplasies des dérivés plus spécialisés du tissu conjonctif; pour les enchondromes des doigts (Larrey) [1], du testicule (Demarquay) [2]; pour les ostéomes également; mais le cal exubérant n'est-il pas un véritable ostéome traumatique? Pour les fibromes, les fibro-neuromes (Sourier) [3] et même les lipomes considérés par Virchow comme produits d'origine inflammatoire, Morgagni admettait leur origine traumatique, confirmée par les observations de Duchaussoy, de Leclerc, etc.; Cruveilhier remarque leur fréquence chez les portefaix au niveau des épaules, et Verneuil leur développement sous l'influence de la pression des bandages herniaires.

Pour les tumeurs épithéliales, le rapport est moins direct, et l'on ne retrouve que rarement cette continuité entre les accidents immédiats du traumatisme et le développement néoplasique ultérieur. Dans la plupart des faits il y a eu comme intermédiaire un travail d'inflammation chronique plus ou moins prolongé, ou bien, en cas de plaie, ce n'est qu'après cicatrisation et aux dépens de la cicatrice que s'est développée la tumeur; aussi reverrons-nous ces faits un peu plus loin aux inflammations chroniques.

Irritations et inflammations chroniques. — Avec celles-ci, en effet, c'est surtout du développement des néoplasies épithéliales que nous devons nous occuper, néoplasies de toute nature, bénignes ou malignes, et dont les relations avec les processus d'inflammation chronique sont aujourd'hui appuyées sur un nombre de faits assez considérable pour qu'on puisse y voir l'une des conditions les mieux établies du développement de ces tumeurs. Nous verrons, en étudiant les types anatomiques des tumeurs, les modifications des épithéliums qui se rencontrent dans les

(1) Larrey, Soc. de chir., 1857.
(2) Demarquay, Soc. de chir., 1861.
(3) Sourier, Des tumeurs des nerfs en général et des nerfs du creux poplité en particulier. Thèse de Paris, 1876.

inflammations chroniques de chaque organe ou tissu, modifications imputables aux troubles circulatoires et nutritifs, aux actions mécaniques ou chimiques, aux entraves fonctionnelles, etc., et qui aboutissent aux proliférations néoplasiques en passant par l'hyperplasie simple, les formations adénomateuses, les épithéliomes envahissants et leurs stades ultimes atypiques. Il y a là une filiation continue des lésions inflammatoires et néoplasiques qui ne permet pas de douter de l'origine commune des unes et des autres. Pour le moment, nous devons seulement réunir les faits étiologiques qui démontrent ces relations, cette communauté d'origine et la subordination, dans l'ordre de leur développement, des néoplasies aux inflammations chroniques des tissus.

Ces irritations chroniques peuvent être d'ordres divers; purement mécaniques, frottements répétés de corps durs irréguliers, piquants ou tranchants, comme les dents cariées ou cassées blessant la muqueuse linguale et souvent retrouvées à l'origine d'un épithéliome de cette région; ou physiques, la chaleur par exemple agissant chez les porteurs de brasiers du Cashmir pour produire des cancers de l'abdomen ou des cuisses (Paget); actions chimiques, les composés arsenicaux seraient plus spécialement nocifs, et Hutchinson[1] a rapporté des observations de dermatoses que le traitement arsenical longtemps prolongé aurait transformées en cancer. Plus souvent ce sont des actions organiques complexes, où interviennent des facteurs multiples, des modifications circulatoires, des processus cellulaires et microbiens divers, et que nous englobons sous la désignation d'inflammations chroniques. Aussi serait-il impossible d'en faire un classement méthodique en tenant compte seulement de la nature des agents en cause; comme pour toutes les déterminations de cet ordre, la néoplasie par prolifération cellulaire représente la réaction organique à des actions diverses et multiples et sans qu'aucune d'elles puisse être considérée comme spécifique. Des exemples empruntés à la pathologie des divers organes et tissus donneront mieux idée de la banalité de ces causes, en même temps que de leur puissance efficace.

Les irritations chroniques de la peau, de toute nature, sont l'origine de néoplasies et de néoplasies malignes, en relation intime avec l'inflammation chronique provoquée par ces irritants, car il n'y a pas seulement relation de fréquence, mais encore relation de lésions, les formes inflammatoires bénignes et banales se continuant par transitions graduées avec les néoplasies et les formes malignes. Des irritations professionnelles du revêtement cutané s'observent chez les ramoneurs, les goudronneurs, les paraffineurs, les ouvriers en briquettes de houille (Volkmann, Hamilton, Schuchardt, Geissler, Rollet)[2]. Chez tous ces ouvriers on observe

(1) Hutchinson, On some exemples of arsenic keratous of the skin, and of arsenic cancer. *Transact. path. Soc. of London*, XXXIX.

(2) Volkmann, *Berliner klin. Woch.*, 1874. — J. Hamilton, *Dublin med. Journal*, 1875. — Schuchardt, *Klin. Vortr.*, 1885. — Geissler, Soc. méd. de Berlin. *Bull. méd.*, 1895. — Rollet. Tatouages et cancroïdes cutanés d'origine professionnelle chez les ouvriers qui fabriquent les briquettes de houille. *Gaz. hebdom.*, 1890.

un processus à peu de chose près identique, altération de la peau par les poussières, les substances irritantes soit par leur nature même, soit par la température à laquelle elles sont chauffées; lésions de dermite chronique, avec ou sans phénomènes suppuratifs et infectieux surajoutés, modifications hypertrophiques des téguments, formations papillomateuses et apparition tardive d'épithéliomes en divers points, souvent simultanément, avec des sièges de prédilection aux parties plus spécialement irritées (scrotum, mains, avant-bras). L'action de ces substances irritantes paraît banale, il ne semble pas notamment qu'on puisse incriminer une activité spécifique de la suie ou du goudron, en tout cas ces substances employées expérimentalement chez les animaux par Cazin, Hanau, n'ont produit aucun résultat de ce genre. Chez les raffineurs de pétrole, Derville et Guermonprez[1] ont également observé des dermites papillomateuses, mais sans formations malignes.

Des irritations cutanées plus banales encore, telles que celles qui résultent de l'exposition aux intempéries paraissent agir de même. Unna[2] a signalé la fréquence de l'*ulcus rodens* de la face chez les gens de mer, et il le considère comme dérivant d'altérations chroniques du revêtement cutané qu'il décrit sous la désignation de « peau d'homme de mer » et marquées par la coloration rouge bleuâtre de la peau du visage et des mains, avec épaississement de la couche cornée, crevasses, verrucosités. Ou encore la simple malpropreté des téguments, amenant surtout chez les gens âgés le développement de plaques séborrhéiques, formées de squames épidermiques retenant les sécrétions sébacées et dégénérant en cancers séborrhéiques; à l'appui de cette étiologie, Schuchardt remarque qu'il s'agit là d'une maladie des pauvres, tout à fait exceptionnelle chez les gens aisés. D'ailleurs des causes locales peuvent favoriser cette malpropreté irritative, et c'est ainsi qu'on a pu trouver un rapport manifeste entre le phimosis et le cancer du pénis. Schmidt[3] a relevé cette influence dans 25 cas sur 50 de cancer du pénis, et Schuchardt a décrit un psoriasis du gland analogue au psoriasis buccal et comme lui en rapport avec le développement de l'épithéliome.

Les dermatoses de longue durée peuvent aussi parfois être l'origine de néoplasmes, sans qu'on puisse y voir une relation de nature, de diathèse, ainsi que le pensait Bazin, mais bien par suite des phénomènes d'inflammation locale et en rapport avec la longue durée de l'évolution morbide. Il y a des observations d'épithéliome développé sur de vieux psoriasis (Tillaux[4], Hutchinson) durant depuis vingt ou trente ans (Hébra)[5]; ou en rapport avec l'acné sébacée partielle (Audouard), la maladie de Paget, du mamelon (Darier, Wickham), les manifestations cutanées de la tuberculose et de la syphilis.

[1] Derville et Guermonprez, *Ann. de dermatol.*, 1890.
[2] Unna, *Monats. für Dermatol.*, 1891.
[3] Schmidt, *Inaug. Diss.* Erlangen, 1889.
[4] Tillaux, Soc. de chir., 1877.
[5] Hébra, *Monats. für Dermat.*, 1887.

Le développement de l'épithéliome sur le lupus a déjà été signalé par Alibert, Rayer, Devergie, la plupart des observations publiées ont été réunies par Raymond[1] et par Desbonnets[2]. Cette complication ne s'observe point dans le lupus érythémateux, mais seulement dans le lupus tuberculeux; quelle que soit sa forme, lupus floride, avec ou sans ulcération, ou même complètement cicatrisé. Sur 90 cas rapportés par Desbonnets, 21 concernent des cicatrices lupiques. Dans tous les autres cas il s'agissait de lupus d'ancienne date, la complication survenant en moyenne 30 ans après le début du lupus et parfois 50 ans après; au plus tôt 4 ou 5 ans. Il est assez difficile d'être fixé sur le degré de fréquence de cette complication; Leloir[3] donne la proportion de 15 pour 1000, Dubois-Havenith[4] l'aurait observée 5 fois sur 118 lupiques. Outre cette fréquence relative, ce qui montre bien qu'il ne s'agit pas là d'une relation fortuite entre le lupus et l'épithéliome, c'est que, contrairement à ce que l'on observe d'ordinaire dans le développement des cancers, ici la formation néoplasique peut apparaître simultanément en des points différents de la surface lupique (sur 90 observations, Desbonnets en rapporte 8 de ce genre).

Les lésions et ulcérations syphilitiques ou leurs cicatrices peuvent être également le point de départ de cancers, soit à la peau, soit sur les muqueuses ou même dans les viscères. Les observations sont surtout nombreuses pour la bouche et la langue (Ozenne, Lang, Wheeler, Steiner, etc.)[5], le pénis (Dittel, Ihle, Burg)[6], la peau (Overbeck, Volkmann)[7], la vulve (Doutrelepont)[8], le testicule (Fournier)[9]. Et là encore il ne semble pas qu'on puisse invoquer une influence spécifique ou médicamenteuse, les lésions ont agi comme processus ulcéreux chroniques ou comme cicatrices. Aussi des processus ulcéreux de toute autre nature nous fournissent également des observations de développement cancéreux, l'ulcère simple de jambe (Nüss)[10] ou l'ulcère consécutif à des cautères maintenus, suivant les pratiques anciennes, ouverts pendant un nombre indéfini d'années. Berger[11] en cite trois observations, dont une chez une femme dont le cautère était entretenu depuis trente-six ans.

(1) Raymond, *Ann. de Dermat. et de Syph.*, 1887.

(2) Desbonnets, Du développement de l'épithéliome sur le lupus. Thèse de Paris, 1894.

(3) Leloir, Traité de la scrofulo-tuberculose, 1892.

(4) Dubois-Havenith, Thèse d'agr. de Bruxelles, 1890.

(5) Ozenne, Du cancer chez les syphilitiques. Thèse de Paris, 1884. — Lang, Syphilis und Krebs. *Wiener med. Blätter*, IX-XI. — Wheeler, Syphilitic deposit in the human tongue followed by epitheliome. *Med. Presse*, 1889. — Steiner, *Inaug. Diss.* Heidelberg, 1890.

(6) Dittel, *Wiener klin. Woch.*, 1888. — Ihle, *Tageblatt der Naturforscherversammlung*, 1891. — Burg, *Allg. Wiener Med.*, 1888.

(7) Overbeck, Hautkrebs auf lauetischer Basis. *Inaug. Diss.* München, 1888.

(8) Doutrelepont, *Deutsche med. Woch.*, 1887.

(9) Fournier, Thèse d'Ozenne.

(10) Nüss, Beiträge zur Entstehung der Carcinome aus chronisch entzündlichen Zuständen der Hautdecken. *Inaug. Diss.* Würtzburg, 1886.

(11) Berger, Influence des maladies constitutionnelles sur la marche des lésions traumatiques. Thèse d'agrég. de Paris, 1875.

Les trajets fistuleux, qui à la longue se tapissent par extension graduelle d'un épithélium de formation nouvelle et dérivé des revêtements cutanés ou muqueux au niveau desquels s'ouvrent leurs orifices, ont été aussi le point de départ d'épithéliomes; Borchers[1] en rapporte 5 cas, concernant notamment des fistules consécutives à des affections osseuses, ostéomyélitiques ou tuberculeuses; Devais[2] a réuni 59 observations concernant spécialement de vieux foyers ostéomyélitiques datant de plus de 50 ans, et Guiard[3] a publié deux observations d'épithéliome à marche rapide développé dans des trajets fistuleux occasionnés par de vieux rétrécissements uréthraux.

A citer encore, comme ayant été le point de départ de néoplasies malignes, les otites suppurées chroniques (Kretschmann, Marchal)[4]; d'autres causes rares d'irritation cutanée, comme ce fait rapporté par Mouchet[5] d'un épithéliome développé au point d'implantation d'une corne épidermique datant de vingt ans.

Enfin les cicatrices sont aussi un siège de prédilection de l'épithéliome. Il se passe évidemment à leur niveau des phénomènes d'irritation chronique continue des épithéliums englobés dans le tissu fibreux de formation nouvelle, isolés en îlots hétérotopiques, perturbés dans leur nutrition et dans leurs fonctions. Ces faits déjà signalés par Hawkins[6], Heurtaux[7] ont été réunis dans la thèse de Durand[8]. Ce sont surtout les cicatrices anciennes et étendues, celles des brûlures notamment, qui sont sujettes à ce mode de dégénérescence; et chez des malades ayant dépassé l'âge de quarante ans. Au surplus ce sont là des faits de tout point semblables aux observations précédemment citées, concernant l'influence prédisposante des lésions de la tuberculose et de la syphilis, et ce ne sont pas seulement les cicatrices de la peau, mais aussi celles des muqueuses qui peuvent être ainsi intéressées.

Voilà donc un nombre déjà grand de faits montrant l'influence des inflammations chroniques cutanées sur le développement des cancers, et leur importance paraîtra plus grande encore malgré leur banalité si l'on considère dans quelle proportion numérique une semblable étiologie peut être relevée dans l'histoire des cancers cutanés; la statistique des cancers des extrémités relevée par Volkmann peut nous en donner une idée approximative; il trouve, en effet, sur un total de 164 observations : 126 cas consécutifs à ces irritations chroniques, ulcères, cicatrices, etc.;

[1] Borchers, Ueber das Carcinom, welches sich in alten Fistelgängen der Haut entwickelt. *Inaug. Diss.* Göttingen, 1891.

[2] Devais, Dégénérescence cancroïdale des anciens foyers ostéomyélitiques. *Lyon médical*, 1894.

[3] Guiard, *Ann. des mal. des organes génito-urin.*, 1882.

[4] Kretschmann, *Arch. für Ohrenkr.*, XXIV. — Marchal, Thèse de Paris, 1895.

[5] Mouchet. Soc. anat., 1894.

[6] Hawkins. On warty tumors in cicatrices. *London med. Gaz.*, 1854

[7] Heurtaux, Thèse de Paris, 1860.

[8] Durand, De l'épithéliome pavimenteux primitif des cicatrices. Thèse de Paris, 1888.

[*P. MENETRIER.*]

11 développés aux dépens de verrues ou de taches congénitales et 27 seulement sur une peau paraissant saine antérieurement.

Sur les muqueuses accessibles à l'exploration clinique nous retrouvons la même abondance de faits prouvant l'existence antérieure d'inflammations chroniques aux points où se développent les néoplasmes, aussi devons-nous les citer plus particulièrement, car pour les cancers viscéraux de semblables constatations sont singulièrement malaisées, les inflammations antérieures peuvent n'être pas diagnostiquées et les traces encore persistantes à l'examen nécroscopique sont bien souvent interprétées comme lésions secondaires à l'évolution du cancer.

Nous avons précédemment signalé la prédominance des cancers de la bouche, des lèvres et de la langue chez l'homme, la cause en est évidemment dans les irritations chroniques qui se rencontrent également prédominantes chez lui, irritations causées par le tabac (cancer des fumeurs) [1], fumée ou sucs irritants, modifications de la salive, température, brûlures et contusions chroniques du tuyau de pipe, etc.; causées aussi par l'alcool, les substances épicées, les inflammations microbiennes ou autres de la région, inflammations syphilitiques notamment; toutes causes évidentes de ces états d'hyperplasie chronique de la muqueuse buccale, avec épaississements épithéliaux, sclérose dermique, formations papillomateuses que Bazin [2] a décrits sous le nom de psoriasis buccal (ichtyose locale, Samuel Plumbe: plaques des fumeurs, Buzenet) [3].

Les rapports de ces lésions avec le cancer buccal ont été signalés par Debove [4], qui, outre les exemples qu'il en publie, et notamment une observation ancienne de Negligan, cite Bazin, Hardy, Lailler, Hillairet, Panas, Dolbeau comme ayant tous « vu à différentes reprises le psoriasis lingual amener un cancroïde ». Les observations ultérieures ont confirmé la fréquence de ces rapports, Trélat [5] considérait le psoriasis comme une condition prédisposante analogue aux ulcères et aux cicatrices; Marfan [6] a bien montré les phases initiales du processus d'hyperplasie papillomateuse et de végétation épithéliale dans les couches dermiques; Schuchardt, Bramann [7], Butlin [8], Maurange et Faguet [9], Ledentu [10], etc., ont rapporté des observations de développement du cancer aux dépens de ces lésions; il y a là une relation trop fréquente pour ne pas être considérée comme causale; quant à l'origine irritative du psoriasis buccal, elle ne saurait faire aucun doute; il est en effet également beaucoup plus

(1) Bouisson, Tribut à la chirurgie, 1861, t. II. — Cortyl, Du cancer des fumeurs. Thèse de Paris, 1897.
(2) Bazin, Leçons sur les affections cutanées arthritiques et dartreuses. Paris, 1868.
(3) Buzenet, Thèse de Paris, 1858.
(4) Debove, Le psoriasis buccal. Thèse de Paris, 1873.
(5) Trélat, Soc. de chir., 1875.
(6) Marfan, Congrès de derm. Paris, 1889.
(7) Bramann, *Deutsche med. Woch.*, XIV.
(8) Butlin, *British med. Journal*, 1889.
(9) Maurange et Faguet, *Journal de méd. de Bordeaux*.
(10) Ledentu, Des rapports de la leucoplasie avec l'épithélioma. *Revue de chir.*, 1896.

fréquent chez l'homme (1 femme sur 25 observations, d'après Debove) et paraît surtout en rapport avec des irritations répétées, telles que nous les énumérions plus haut, dont le tabac est une des principales, mais non la seule, et où il faut aussi peut-être faire place à des influences spéciales, l'affection ayant pu être considérée comme rentrant dans le cadre des lésions parasyphilitiques (Legrand) (1). Du reste si les causes sont banales, ce paraît être néanmoins un mode de réaction particulier à certains individus, et déjà pour des lésions aussi simples nous voyons invoquer les réactions individuelles ; Debove, avec son maître Bazin, incrimine l'arthritisme comme terrain plus spécialement favorable à son développement.

D'autres irritations et d'autres lésions chroniques buccales sont également à citer, qui montrent bien qu'on ne saurait chercher dans tous ces faits aucune influence spécifique. Helferich (2) observe un cancer des lèvres chez un pêcheur qui depuis des années passait dans sa bouche le fil goudronné de ses filets. Hulke (3) a vu un cancer du palais consécutif à un traumatisme et Kronacher (4) en a observé un de même siège à la suite de l'irritation déterminée par un dentier. Il y a également de nombreuses observations concernant l'action des dents cariées ou cassées blessant ou irritant les parties voisines (Rapock, Steiner).

Des lésions semblables à celles de la leucoplasie buccale ont été signalées du côté de la muqueuse vulvo-vaginale (5) (Jouin, Reclus, Perrin). Ce sont des taches, puis des plaques crémeuses, épaisses, fissurées, papillomateuses et qui peuvent également être le point de départ d'épithéliomes (Bex, E. Monod, de Puiffe de Magondeau) (6).

Une modification analogue (psoriasis uterina) de la muqueuse de l'utérus a été observée par Zeller (7) ; et Piering (8), Flaischlen (9) ont vu un cancer métatypique en être la conséquence. De ce côté également les irritations chroniques de toute nature jouent un rôle prédominant dans le développement des néoplasmes, et il est à peine besoin de signaler la fréquence extrême des inflammations chroniques de l'utérus bien en rapport avec la prédominance des déterminations cancéreuses sur cet organe. Comme faits de démonstration on peut citer toutefois ceux où un pessaire séjournant depuis un temps très long dans le vagin a été l'occasion du

(1) Legrand, Contribution à l'étude de la leucoplasie buccale. Thèse de Paris, 1896-1897.

(2) Helferich, *Deutsche med. Woch.*, 1890.

(3) Hulke, *Med. Times and Gaz.*, 1873.

(4) Kronacher, *Deutsche Zeitschrift für Chir.*, XXIX.

(5) Jouin, *France méd.*, 1885. — Reclus, *Gaz. hebd.*, 1887. — Perrin, *Ann. de derm.*, 1891.

(6) Bex, Leucoplasie et cancroïdes de la muqueuse vulvo-vaginale. Thèse de Paris, 1887. — E. Monod, Leucoplasie vulvo-vaginale et cancroïde. Congrès gynéc. de Bordeaux, 1895. — De Puiffe de Magondeau, Contribution à l'étude de la leucokératose vulvo-vaginale. Thèse de Paris, 1897.

(7) Zeller, Plattenepithel im Uterus. *Zeitschrift für Geburtsh. und Gynäk.*, 1885.

(8) Piering, Ueber einen Fall von atypischer Carcinombildung im Uterus. *Zeitschrift für Heilkunde*, 1887.

(9) Flaischlen, Ueber den primaren Hornkrebs des Corpus uteri. *Zeitschrift f. Geburt*, 1895.

développement du néoplasme; Bernard ([1]), dans sa thèse, en rapporte six observations.

Il est évidemment plus difficile pour les viscères et les organes internes de relever des faits aussi nombreux et aussi probants; il est toutefois un certain nombre d'affections chroniques dont l'évolution est assez prolongée et la symptomatologie assez nette pour pouvoir être reconnues longtemps à l'avance et ne pas se confondre avec l'histoire même du cancer.

C'est ainsi que pour l'estomac il existe un rapport manifeste entre l'ulcère simple chronique, l'ulcère rond de Cruveilhier et le cancer; que celui-ci se développe sur un ulcère encore en évolution ou aux dépens de sa cicatrice. Ce rapport avait déjà été signalé par Dittrich ([2]) en 1848, qui sur 160 faits de cancer gastrique trouvait huit fois des cicatrices d'ulcère; Lebert ([3]) en a rapporté un même nombre d'exemples. Le processus anatomique de la transformation de l'ulcère en cancer a été particulièrement bien élucidé par les travaux de Hauser ([4]), qui a décrit les transformations que subissent les glandes gastriques sous l'influence de l'inflammation chronique ulcéreuse, ou après sa cessation dans le tissu fibreux cicatriciel qui lui succède; il se produit là des formations adénomateuses qui sont le trait d'union entre l'inflammation chronique et le cancer; nous avons pu également observer un fait de ce genre où une couronne de végétations adénomateuses développées au pourtour d'un ulcère rond commençaient à subir la transformation épithéliomateuse marquée par la pénétration des tubes épithéliaux dans les couches conjonctive et musculaires de la paroi gastrique.

Il ne s'agit pas là du reste de faits exceptionnels. Hœberlin ([5]) estime que l'ulcère précède le cancer dans 7 pour 100 des cas, Rosenheim ([6]) dans 6 pour 100. A citer les observations de Hayem ([7]), Mathieu ([8]), Letulle ([9]), Dieulafoy ([10]), Schrader, Eisenlohr, Dutoit, Flatow, Goodhart, Biach, Waetzold, Krukenberg, Riegel, Thiersch, Kulk, Kollmar et la thèse de Pignal ([11]).

([1]) Bernard, Cancer du vagin. Thèse de Paris, 1895.
([2]) Dittrich, Die krebsige Erkrankung des Magens vom path. anat. Standpunkte. *Vierteljahrsschrift f. prakt. Heilk.*, herausgegeben von der med. Fac. in Prag, 1848.
([3]) Lebert, Die Krankheiten des Magens. Tübingen, 1878.
([4]) Hauser, Das chronische Magengeschwür, sein Vernarbungsprocess und dessen Beziehungen zur Entwickelung des Magencarcinoms. Leipzig, 1883.
([5]) Hœberlin, Ueber Verbreitung und Aetiologie des Magenkrebses. *Münchener med. Woch.*, 1888. *Deutsche Arch. für klin. Med.*, 1889.
([6]) Rosenheim, Zur Kenntniss des mit Krebs complicirten runden Magengeschwürs. *Zeitschrift für klin. Med.*, 1890.
([7]) Hayem, Les polydénomes gastriques. *Presse méd.*, 1897.
([8]) Mathieu, Étude sur trois cas de cancer succédant à l'ulcère simple de l'estomac. *Bull. Soc. méd. des hôp.*, 1897.
([9]) Letulle, Transformation cancéreuse d'un ulcère du duodénum. *Bull. Soc. Anat.*, 1897.
([10]) Dieulafoy, Transformation de l'ulcère stomacal en cancer. *Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris*, 1896-1897.
([11]) Pignal, De la transformation de l'ulcère simple de l'estomac en cancer. Thèse de Lyon, 1891. — Schrader, *Inaug. Diss.* Göttingen, 1886. — Eisenlohr, *Deutsche med. Woch.*, 1890. — Dutoit, *Correspondenzblatt für schw. Aerzte*, 1889. — Flatow, *Inaug. Diss.* Mün-

A côté de ce processus ulcéreux de physionomie spéciale qui constitue l'ulcère rond, d'autres processus ulcéreux, tels que ceux résultant de la présence de corps étrangers, peuvent amener le même développement néoplasique. Dans une observation de Pignal une boucle de rideau arrêtée dans l'estomac avait produit une ulcération devenue ultérieurement cancéreuse; à citer également un cas de Haslam (1), où le corps étranger était un fragment d'os arrêté dans le côlon descendant; un fait semblable de Buttle. Et ce rôle des inflammations irritatives paraît bien en rapport avec la fréquence progressivement croissante du cancer de l'intestin à mesure qu'on se rapproche de son extrémité terminale, les matières devenant aussi progressivement plus dures et plus irritantes (Haussmann) (2).

Parmi les diverses variétés de cancers du foie, il faut noter la fréquence relative du cancer avec cirrhose, qui d'après Hanot et Gilbert représenterait le tiers des cas de cancer primitif; il s'agit là manifestement d'une forme en relation avec des phénomènes d'inflammation chronique : que l'on admette le développement du cancer au cours d'une cirrhose antérieure, ou que la cirrhose soit contemporaine du cancer, peu importe, l'interprétation au point de vue qui nous intéresse reste la même.

Mais c'est surtout dans les cancers des voies biliaires que nous trouvons une démonstration probante des influences irritatives. Leurs relations avec la lithiase biliaire ne saurait être niée aujourd'hui, et si l'on a pu, trouvant à l'autopsie des calculs dans une vésicule cancéreuse, attribuer la lithiase à la stase biliaire consécutive au développement du néoplasme, cette interprétation ne saurait s'appliquer aux faits nombreux où le cancer est venu terminer une affection lithiasique évoluant antérieurement depuis de longues années. Nous en avons observé notamment un exemple où la lithiase précéda de plus de 20 ans le cancer terminal.

Sur 48 observations de cancer de la vésicule réunies par Zenker (3), les antécédents permettaient dans 41 cas d'affirmer l'existence antérieure de la lithiase biliaire, Chacamowicz (4), Claude (5), Siegert (6), etc., ont rapporté des observations confirmatives. Zenker a de plus étudié les altérations de la muqueuse vésiculaire sous l'influence de l'irritation chronique des calculs, et il a trouvé des lésions glandulaires tout à fait comparables à celles décrites par Hauser dans l'ulcère gastrique et qui représentent, elles aussi, des formes de passage entre l'inflammation chronique épithé-

chen, 1887. — Goodhart, *Transact. of the path. Soc. of London*, 1889. — Krukenberg, *Inaug. Diss.* Heidelberg, 1888. — Biach, *Wiener med. Presse*. — Wetzold, *Charité Annalen*, 1889. — Riegel, *Zeitschrift für klin. Med.*, 1889. — J. Thiersch, *Münch. med. Woch.*, 1886. — Kulk, *Inaug. Diss.* Berlin, 1889. — Kollmar, *Berliner klin. Woch.*, 1891.

(1) Haslam, *Lancet*, 1889.

(2) Haussmann, Thèse de Paris, 1882.

(3) Zenker, Der primäre Krebs der Gallenblase und seine Beziehung zum Gallensteine und Gallenblasenarben. *Deutsche Arch. für klin. Med.*, 1889.

(4) Chacamowicz, *Inaug. Diss.* Greifswald, 1890.

(5) Claude, *Bull. de la Soc. anat.*, 1895.

(6) Siegert, Étiologie du cancer primitif de la vésicule biliaire. *Arch. f. pathol. Anatomie*, t. CXXXII.

[P. MENETRIER.]

liale et le cancer. Ohloff ([1]) a vu cette inflammation chronique de la vésicule amener des transformations métatypiques de son revêtement épithélial devenu pavimenteux, subissant par places la transformation cornée, et un épithéliome développé aux dépens de la muqueuse ainsi transformée présenter également le type pavimenteux corné. Zenker a vu un fait semblable.

Ces observations de métaplasie épithéliale sous l'influence de l'inflammation chronique et le développement d'un épithéliome de type également métaplasique sur les muqueuses ainsi modifiées sont particulièrement probantes en faveur de l'origine irritative du cancer. Nous en avons déjà cité des observations de Zeller et de Piering se rapportant à la muqueuse du corps de l'utérus; nous pouvons y joindre les faits que nous avons étudiés dans le cancer broncho-pulmonaire développé au cours de la sclérose du poumon avec dilatation des bronches; dans les deux cas que nous en avons observés ([2]) le cancer était un épithéliome pavimenteux avec formations semblables aux globes épidermiques et aux dégénérations cornées; Friedländer ([3]) a vu un épithéliome du même type développé sur la paroi d'une caverne tuberculeuse du poumon et cette forme anormale de l'épithélium de revêtement des voies aériennes a été rencontrée dans les inflammations chroniques de la muqueuse, au pourtour d'ulcérations inflammatoires, tuberculeuses notamment (Griffini) ([4]) et même sur une muqueuse seulement légèrement irritée par l'usage habituel du tabac (Baraban) ([5]).

Ohloff a signalé la transformation de l'épithélium trachéal, de cylindrique en pavimenteux, sous l'influence de l'irritation causée par la pression de la canule après trachéotomie, et le même auteur a observé un cas de cancer pavimenteux de la trachée développé au-dessous du larynx. Dans ces métaplasies de l'épithélium des voies aériennes, on retrouve, et c'est un fait commun dans les déviations inflammatoires, des éléments cellulaires, comme un rappel des phases initiales du développement de l'appareil respiratoire où l'épithélium est d'abord de type pavimenteux stratifié (Laguesse) ([6]).

L'appareil respiratoire nous présente encore d'autres exemples de l'influence des irritations chroniques dans le développement des tumeurs.

([1]) Ohloff, Ueber Epithelmetaplasie und Krebsbildung an der Scheimhaut von Gallenblase u. Trachea. *Inaug. Diss.* Greifswald, 1891.

([2]) Notre première observation a été publiée dans les *Bulletins de la Société anatomique*, en 1886. La seconde observation, encore inédite, était toute semblable à la première, au point de vue de la forme du cancer et de ses rapports avec la sclérose pulmonaire et la dilatation des bronches; toutefois le développement du cancer y paraissait nettement s'être fait aux dépens des grosses bronches, tandis que dans notre premier cas, en raison du siège des lésions, nous en avions cherché le point de départ dans l'épithélium alvéolaire.

([3]) Friedländer, Cancroïd in einer Lungencaverne. *Fortschritte der Med.*, 1885.

([4]) Griffini, Contribuzione alla patologia generale del tessuto cilindrico. *Gaz. d. clin. d. Torino*, 1875

([5]) Baraban, L'épithélium de la trachée et des bronches chez un supplicié. *Revue méd. de l'Est*, 1890.

([6]) Laguesse, Recherches sur le développement embryonnaire de l'épithélium dans les voies aériennes. Thèse de Paris, 1885.

C'est ainsi que Härting et Hesse [1] ont observé une affection néoplasique particulière chez les mineurs du Schneeberg, consistant en lymphosarcomes et endothéliomes (Weigert, Cohnheim) des ganglions du hile des poumons et paraissant en rapport avec l'inhalation prolongée des poussières des mines de cobalt arsenical. Il y a évidemment dans les faits rapportés par ces auteurs une relation manifeste entre l'irritation chronique professionnelle et le développement néoplasique, relation marquée par la longue durée d'exposition aux influences nocives nécessaire au développement de la maladie (jamais moins de 20 ans de séjour à la mine) et surtout par la fréquence excessive, chez ces mineurs, d'une maladie partout ailleurs exceptionnelle. Sur une population de 650 ouvriers, en effet, le mal des montagnes a causé 65 décès de 1869 à 1871; 47, de 1872 à 1874 et 40 de 1875 à 1877.

La pathologie des autres organes nous présente encore des exemples à citer: telles sont les relations établies entre la néphrite interstitielle, les formations adénomateuses et le cancer du rein (Sabourin, Œttinger, Netter) [2]; l'influence de la lithiase rénale sur le développement du cancer du rein (Shattock, Israel, Hartmann) [3], de la lithiase vésicale dans le cancer de la vessie (Rœsen) [4], lequel a pu aussi succéder à des inflammations parasitaires (Albarran) [5], (Fenwick) [6], enfin l'importance étiologique des rétrécissements chroniques dans le cancer de l'urèthre (Witsenhauser, Wassermann) [7]. Pour les voies urinaires, Hallé [8] a signalé dans les bassinets et les uretères des métaplasies épithéliales, l'épidermisation des épithéliums et la formation de cancroïdes en rapport avec ces altérations. Kundrat [9] a également observé ces modifications dans les pyélites chroniques, et a décrit un cancer du bassinet de type épidermique.

Si longue que puisse paraître cette énumération des inflammations chroniques génératrices de tumeurs, elle est encore très incomplète; les exemples cités nous paraissent néanmoins suffisants à montrer l'importance de cette relation étiologique. Encore faut-il remarquer que dans le plus grand nombre des cas de cancer les conditions de l'observation médicale ne permettent pas de retrouver les inflammations chroniques antérieures quand elles ont existé; elles peuvent en effet n'avoir occupé qu'un territoire restreint, ne pas s'être manifestées par des symptômes cliniques

(1) Härting et Hesse, Der Lungenkrebs, die Bergkrankheit in den Schneeberger Gruben. *Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Med.*, 1879.

(2) Sabourin, *Arch. de phys.*, 1882. *Revue de méd.*, 1884. — Sabourin et Œttinger, *Revue de méd.*, 1885. — Netter, *Bull. de la Soc. anat.*, 1886.

(3) Hartmann, *Progrès méd.*, 1886.

(4) Rœsen, *Münchener med. Woch.*, 1886.

(5) Albarran et L. Bernard, Cancer de la vessie dû à la présence des œufs de *Bilharzia hæmatobia*. Épithélioma lobulé. Soc. de biol., 3 juillet 1897.

(6) Fenwick, *Transact. path. Soc. of London*, XXXIX.

(7) Witsenhauser, *Inaug. Diss.* Heidelberg, 1891. — Wassermann, Thèse de Paris, 1895.

(8) Hallé, Leucoplasie et cancroïdes des voies urinaires. Soc. de biol., 1896.

(9) Kundrat, Soc. de méd. de Vienne, 1891. *Semaine méd.*

[*P. MENETRIER.*]

et au moment de l'examen anatomique avoir complètement disparu sous les lésions extensives du cancer. Aussi croyons-nous pouvoir admettre cette influence comme incomparablement plus fréquente qu'il ne paraît de par les observations recueillies.

Il faut bien avouer toutefois que jusqu'à présent l'expérimentation, agissant suivant ces données, n'a jamais pu reproduire des lésions semblables. Cazin, Hanau, Alberts, nous-même et bien d'autres, agissant soit par les irritations mécaniques répétées, soit en y joignant l'emploi de telles ou telles substances incriminées dans les observations cliniques, goudron, suie, ou, comme nous l'avons essayé, poudres de minerais arsenicaux, toutes ces tentatives ont été constamment suivies d'insuccès. Faut-il vraiment s'en étonner, et cet échec de l'expérimentation peut-il être invoqué contre l'influence étiologique de ces causes irritatives? Nous ne le pensons pas; ces phénomènes qualifiés d'inflammations chroniques sont en réalité extrêmement complexes, et si les causes qui les provoquent paraissent simples, banales, sans spécificité aucune, ils représentent la mise en jeu de processus cellulaires multiples et variables dont le déterminisme nous échappe encore complètement. De plus, il faut remarquer, et c'est là un fait d'importance capitale, la durée extrêmement longue du temps nécessaire au développement des néoplasies aux dépens de ces inflammations chroniques. Comme nous l'avons vu, c'est après un minimum de 5 ans que l'épithéliome se forme sur le lupus, et les faits moyens se montrent après 20 et 30 ans; il en est de même pour l'épithéliome des cicatrices. Dans les observations de Härting et de Hesse, c'est après 20 ans de séjour à la mine que commence le mal des montagnes, le cancer développé sur un cautère se montre après 36 ans (Berger), après 47 ans (Durand). Y a-t-il dans l'expérimentation des faits comparables? Ni comme durée, ni comme nombre d'animaux soumis aux expériences, nous ne trouvons rien à comparer aux données de l'observation clinique; aussi les résultats de cette dernière ne sauraient être infirmés par les conclusions négatives des expérimentateurs.

Mais cette longue durée de l'inflammation chronique précédant l'évolution des néoplasmes et qui se retrouve ainsi dans presque tous les cas, permet justement de se faire idée de son mode d'action et peut jeter quelque jour sur le processus évolutif de ces lésions. Elle est peu en faveur d'une origine infectieuse; si, en effet, les altérations antérieures des tissus servaient simplement à ouvrir la porte, pour ainsi dire, à l'infection, on ne comprendrait pas la nécessité d'une durée aussi longue et qui, en tous cas, ne se rencontre dans l'étiologie d'aucune des maladies parasitaires connues. Elle n'est pas davantage en faveur des théories attribuant le développement des tumeurs à la présence des germes embryonnaires endormis dans les tissus depuis les phases initiales du développement, car, si ce sont des cellules spéciales à fonction néoplasique qui seules peuvent donner naissance aux tumeurs, pourquoi cette longue préparation, pourquoi tant de lenteur à entrer en action ? Tandis que si,

comme nous le pensons, les néoplasies résultent d'une évolution particulière des cellules mêmes des tissus, on s'explique qu'il leur faille acquérir des propriétés nouvelles, subir une sorte d'éducation morbide, de sélection pathologique qui, dans les conditions anormales où elles doivent vivre et se reproduire, amènent la création d'une race cellulaire nouvelle douée de propriétés végétatives particulièrement actives, bien en rapport avec les entraves fonctionnelles ou nutritives qu'elles ont subies et qui leur permettent d'entrer en lutte avec les autres éléments de l'organisme et de les surmonter dans cette lutte. Pour qu'une semblable sélection cellulaire se produise, on comprend l'importance du temps, de la durée des actions irritatives exercées sur ces cellules et sur les générations cellulaires successives soumises aux mêmes influences. Les cellules acquièrent ainsi de génération en génération leurs propriétés nouvelles en même temps qu'elles perdent au fur et à mesure les fonctions qui les mettaient en harmonie avec le reste de l'organisme.

A côté et après les actions inflammatoires ou irritatives proprement dites, il faut placer d'autres causes de perturbation des fonctions cellulaires et qui paraissent également puissantes à provoquer les proliférations néoplasiques. Ce sont les ectopies d'organes et les hétérotopies de tissu. Pour le premier cas, le testicule en ectopie constitue par la fréquence de ses dégénérations néoplasiques (Monod et Terrillon) [1] un exemple classique, et l'on conçoit en effet l'importance des troubles fonctionnels qui peuvent résulter de cette situation anormale et la fréquence des traumatismes, froissements, pressions, sinon violents, du moins incessamment répétés.

Hétérotopies cellulaires. — Plus intéressantes sont les *hétérotopies cellulaires*. Celles-ci peuvent relever d'une action purement mécanique, facile à comprendre, comme à reproduire expérimentalement. Tel est le cas des inclusions de fragments épidermiques dans les tissus, consécutives à un traumatisme et qui donnent naissance aux tumeurs perlées des doigts [2], aux kystes épidermiques [3]. Un fragment d'épiderme détaché par l'agent traumatique avec le plan papillaire du derme, se trouve inclus dans les profondeurs de la plaie, et tandis que celle-ci se referme, il continue à végéter. Des lésions semblables s'observent chez les animaux, chez le bœuf à la suite de coups de corne, chez le chien à la suite de morsures (Cruzel) [4] et le processus en a été parfaitement élucidé par les expériences de Masse [5], de Kauffmann [6]. Voilà des tumeurs dont le développement est entièrement dû au déplacement cellulaire, à l'hétérotopie, et si elles restent petites et presque toujours bénignes, il semble bien que

(1) Monod et Terrillon, *Arch. gén. de méd.*
(2) Gross, Tumeurs perlées des doigts. *Bull. méd. de l'Est*, 1884.
(3) Peraire, Soc. anat. — G. de Mauny, Thèse de Paris, 1895.
(4) Cité par G. de Mauny.
(5) Masse, Kystes, tumeurs perlées et tumeurs dermoïdes de l'iris. Paris. 1886. — Soc. de chir. et *Comptes rendus*, 1881-1886.
(6) Kauffmann, *Arch. fur path. Anat.*, 1884

les observations de Franke (1), qui a vu deux athéromes du pouce subir la transformation cancéreuse, montrent la possibilité d'une évolution néoplasique maligne, et la même interprétation pourrait peut-être aussi s'appliquer à un fait de Christiani (2) d'épithéliome du front à la suite d'une blessure par une pierre.

Mais l'intérêt de ces faits consiste surtout en ce qu'ils nous montrent évoluant chez l'adulte et reproductible expérimentalement un processus qui préside au développement d'un grand nombre de tumeurs congénitales, les kystes dermoïdes et mucoïdes, expliquées depuis Verneuil (3) par la théorie de l'enclavement (Lannelongue) (4). Ce sont des groupes cellulaires des revêtements cutanés ou muqueux qui, restés isolés dans les tissus après la fermeture des fentes branchiales, de la gouttière médullaire, etc., après la disparition d'organes temporaires de la vie embryonnaire ou fœtale continuent à végéter, reproduisant dans leur développement ultérieur une évolution identique à celle des parties dont ils sont détachés : mais soumis à des conditions anormales, à des entraves fonctionnelles et nutritives résultant de leur situation même, ils présentent une tendance particulière à la prolifération néoplasique, soit sous forme bénigne, ce qui est le cas le plus habituel, soit même sous forme maligne et envahissante.

Ce sont aussi des cellules en situation anormale perturbées dans leurs fonctions et leur nutrition que l'on rencontre dans toutes ces malformations congénitales des téguments que l'on groupe sous le nom de *nævi*, malformations vasculaires, dermo-papillaires, épithéliales et glandulaires ; il y a là des cellules en hétérotopie et d'évolution pathologique tout à fait comparables aux cellules modifiées par les inflammations chroniques, ou englobées dans les tissus cicatriciels. Aussi, si ces éléments sont tout particulièrement prédisposés à la prolifération néoplasique, nous l'attribuerons, non à l'origine embryonnaire ou fœtale de la malformation, mais bien aux conditions anormales de leur mode de vie, exactement comme nous l'avons fait pour les cellules comprises dans les foyers d'inflammation chronique ou dans les cicatrices.

Au surplus, ce n'est pas seulement dans les téguments que l'on rencontre de semblables malformations ; seulement dans les tissus profonds elles sont plus difficiles à reconnaître, quoique peut-être tout aussi fréquentes. Ainsi Virchow a signalé la persistance de noyaux cartilagineux demeurés en hétérotopie dans le tissu osseux après l'ossification : Lebedew (5) a trouvé dans l'œsophage, au point correspondant à la bifurcation de la trachée, des anomalies du revêtement épithélial qui pousse des pro-

(1) Franke, Beiträge zur Geschwulstlehre. *Virchows Arch.*, 1890.
(2) Christiani, *Revue de chir.*, 1892.
(3) Verneuil, Soc. anat., 1852.
(4) Lannelongue et Achard, Traité des kystes congénitaux. — Lannelongue et Ménard, Affections congénitales. Tête et cou. Paris, 1891.
(5) Lebedew, *Inaug. Diss.* Saint-Pétersbourg, 1889. Cité par Lukjanow.

longements dans la profondeur; il a vu également des îlots d'épithélium isolés dans le tissu conjonctif et cela avec une notable fréquence, 5 fois sur 25 œsophages examinés. Grawitz [1] a attribué le développement de néoplasies adénomateuses des reins à des fragments aberrants des capsules surrénales, et Beneke [2] a vu une tumeur maligne du rein formée aux dépens de ces germes erratiques [3].

Rapports des tumeurs entre elles. Tumeurs bénignes et tumeurs malignes. — Comme les tumeurs dérivent des hypertrophies inflammatoires par modification des éléments cellulaires qui les constituent, les tumeurs malignes peuvent se développer aux dépens des néoplasies bénignes et également aux dépens de tel ou tel de leurs éléments constituants. Il ne s'agit pas là, en effet, de substitution d'une tumeur nouvelle à l'ancienne, mais ce sont les cellules de celle-ci qui, continuant leur processus évolutif, croissent de manière atypique, désordonnée, franchissent les limites du territoire primitivement atteint et tendent à envahir l'organisme. Ainsi, dans les transformations des adénomes en épithéliomes, si l'on a pu suivre les phases initiales du processus, on voit les cellules mêmes des tubes adénomateux proliférer, ces tubes s'allonger, pousser des prolongements en dehors de la couche muqueuse, leur habitat normal, envahir le tissu conjonctif avoisinant et leurs cellules, devenues libres, se répandre dans les espaces interstitiels. Avec des transitions si graduées, qu'à l'examen on est souvent embarrassé de décider si l'on a affaire à une lésion circonscrite, bénigne, adénomateuse, ou bien à un épithéliome infectant. Ce sont bien toujours les mêmes éléments cellulaires qui sont en jeu, ils dérivent manifestement les uns des autres, et les données anatomiques, les seules que nous puissions utiliser actuellement, ne nous montrent rien autre chose que la continuation d'un même processus allant depuis les simples hyperplasies inflammatoires jusqu'aux formations malignes envahissantes, avec, comme intermédiaire, les hyperplasies locales, bénignes, adénomateuses, processus arrêté pour les unes à ses phases initiales, poussé jusqu'aux extrêmes pour les autres, mais toujours de même nature et se poursuivant sous des influences analogues à celles qui lui ont donné naissance, continuation des irritations chroniques, intervention de traumatismes, ulcérations et actions infectieuses diverses, etc.

En règle générale, les néoplasies bénignes de nature épithéliale, les papillomes, les adénomes dégénèrent en épithéliomes; les néoplasies bénignes de nature conjonctive, fibromes, lipomes, ostéomes, chondromes, dégénèrent en néoplasies sarcomateuses avec ou sans persistance d'éléments de la forme première (chondro-sarcomes, ostéo-sarcomes). Toutefois,

(1) Grawitz, *Virchows Arch.*, XCIII.
(2) R. Beneke, *Ziegler's Beiträge zur path. Anat.*, IX.
(3) Expérimentalement R. Marie a obtenu la production artificielle de petits adénomes, par la greffe dans le rein de chiens de petits fragments de substance rénale empruntés à d'autres animaux de même espèce. R. Marie, *Bull. Soc. Anat.*, 1899.

[P. MENETRIER.]

comme les néoplasies bénignes sont le plus souvent des tumeurs complexes, organoïdes, c'est-à-dire constituées par l'hyperplasie d'éléments multiples, hyperplasie souvent assez proportionnée pour qu'il soit malaisé dans les classifications de savoir à quel élément principal en rapporter l'origine (comme par exemple les papillomes classés tantôt dans les néoplasies épithéliales et tantôt conjonctives), il peut arriver que l'évolution maligne porte sur tel ou tel de ces éléments en prolifération, et si les adénomes du tube digestif dégénèrent le plus habituellement en épithéliomes, les fibro-adénomes du sein, les papillomes cutanés peuvent être l'origine de néoplasies sarcomateuses.

Enfin, si nous avons de nombreux exemples de dégénération maligne des tumeurs bénignes, nous ne connaissons pas de processus inverse, jamais on n'observe la transformation de néoplasies malignes en la forme bénigne correspondante.

Nous pouvons, du reste, passer rapidement sur ces faits, dont nous aurons encore à nous occuper en étudiant les types anatomiques des tumeurs. Il est néanmoins nécessaire de fournir un certain nombre d'exemples à l'appui des considérations précédentes.

C'est encore parmi les néoplasies cutanées que l'on peut le plus facilement suivre ces transformations, portant soit sur des tumeurs acquises et parfois franchement inflammatoires, comme nous avons vu précédemment, soit sur des malformations congénitales, des nævi, dont les dégénérescences nous intéressent ici particulièrement, bien que le plus grand nombre ne constituent pas des tumeurs à proprement parler.

Les nævi représentent, en effet, un siège d'élection pour le développement des tumeurs, et nous avons déjà exposé comment cette prédisposition particulière nous paraissait de tout point semblable à celle des tissus atteints d'inflammation chronique actuelle ou cicatrisée. Ces dégénérescences, de malignité plus ou moins prononcée, peuvent s'observer pour toutes leurs variétés, soit spontanément (en apparence tout au moins), soit, et le plus souvent, après irritations traumatiques ou autres, frottements, grattage, écorchures, ulcérations; et cette influence des traumatismes parait bien prouvée par ce fait que ce sont surtout les nævi des parties découvertes qui ont tendance à dégénérer (Reboul) [1]. Les nævi vasculaires peuvent être le point de départ de sarcomes, et il y a dans cette forme de dégénérescence un argument en faveur de l'opinion des auteurs qui croient à une origine vasculaire du sarcome (Malassez et Monod, Babès, Monod et Arthaud, Pilliet); les observations de Mathieu [2], de Perrin [3], de Sardou et Reboul en sont des exemples. Plus rarement le néoplasme qui se forme à leurs dépens est une tumeur mélanique, ou

(1) Reboul, Transformations et dégénérescences des nævi. *Arch. gen. de méd.*, 1895. — Thèse de Paris, 1895.

(2) Mathieu, Soc. anat., 1880.

(3) Perrin, Sarcomatose cutanée. Thèse de Paris, 1886.

même un épithéliome (Capitan) [1], ces malformations étant d'habitude complexes.

Ce ne sont pas d'ailleurs uniquement des transformations malignes que peuvent présenter les nævi vasculaires, et certains lipomes résultent d'un mode particulier de leur évolution (Broca, Monod, Lannelongue).

Les nævi fibromateux (fibroma molluscum) donnent origine à des myxomes (Chambard), des sarcomes (Rindfleisch, Michel, Malassez [2], Lagrange et Duret) [3] et Pilliet [4] a insisté sur l'infiltration sarcomateuse des parois vasculaires dans des malformations cutanées de ce genre. Le molluscum a du reste une structure histologique assez variable, il peut renfermer des éléments myxomateux ou cartilagineux et l'on a vu des chondromes et des ostéomes en provenir (Wagner). Il peut encore dégénérer en tumeur mélanique et même en épithéliome (Reboul).

Les nævi verruqueux ou papillomateux sont plus particulièrement le siège de néoplasmes épithéliaux (Cornil [5], Butlin, Malherbe). L'épithéliome est du reste la forme anatomique la plus fréquemment rencontrée dans les dégénérescences malignes des nævi; Renoul [6], sur 121 observations de tumeurs développées sur des nævi de toutes variétés, compte 54 épithéliomes; la dégénérescence sarcomateuse a toutefois été observée.

Les cancers mélaniques peuvent dériver de nævi verruqueux non pigmentés, mais plus souvent ils ont leur origine dans les nævi pigmentaires, quels que soient leur forme et leur degré de développement. C'est là du reste le mode étiologique habituel des cancers mélaniques cutanés, et ce sont tantôt des sarcomes pigmentés (Cornil et Trasbot, Duret, Perrin), tantôt des épithéliomes mélaniques (Renoul), ou des tumeurs mixtes sarco-épithéliomes (Reboul). Dans quelques cas l'épithéliome formé aux dépens de nævi pigmentaires n'était pas lui-même pigmenté (Weinlechner, Heurtaux, Michel). A côté des nævi proprement dits, il convient de placer une affection fort rare le xeroderma pigmentosum (Kaposi, Vidal) qui presque constamment dégénère en épithéliome, à la suite d'une évolution inflammatoire chronique des téguments de la face et du cou, avec formations fibreuses et cicatricielles et que Geber, Taylor, Pick, Kaposi s'accordent à rapprocher des nævi et de leurs dégénérescences.

En outre les dermatologistes [7] tendent aujourd'hui à considérer comme d'origine congénitale un certain nombre de formations adénomateuses cutanées, telles que les hydradénomes (Besnier, Darier, Unna, Quinquand, Jacquet), qui sont susceptibles de dégénérescence épithélio-

(1) CAPITAN, Soc. anat., 1879.
(2) MALASSEZ, Soc. anat., 1871.
(3) LAGRANGE et DURET, Soc. anat., 1875.
(4) PILLIET, Soc. anat., 1892.
(5) CORNIL, Soc. anat., 1895.
(6) RENOUL, Thèse de Paris, 1892.
(7) HALLOPEAU, *Progrès méd.*, 1890

mateuse (Hallopeau, Reboul) et les adénomes sébacés multiples (Balzer et Menetrier (1), Pringle). Pour ces derniers l'origine congénitale ne nous paraît nullement prouvée, mais c'est une tendance assez commune de croire trouver une explication des formations néoplasiques en en reportant l'origine aux phases intra-utérines du développement, moins connues et par là prêtant mieux aux hypothèses.

Les loupes et les kystes sébacés dont l'origine congénitale est également admise par certains observateurs (Franke (2)), peuvent aussi dégénérer en épithéliomes (Chassaignac, Bourgeois de Berne, Péraire et Menetrier (3), Franke en a réuni 18 observations concernant pour la plupart des loupes restées longtemps fistuleuses.

Il ne s'agit pas là, du reste, d'une étiologie exceptionnelle, ces dégénérescences malignes sont relativement fréquentes, et l'on peut se faire une idée assez exacte de cette fréquence, tout au moins en ce qui concerne les épithéliomes de la face et des lèvres par une statistique de Rapock qui, sur 509 cas de cancers développés dans ces régions, en trouve 182 développés aux dépens de verrues ou de papillomes et 85 d'origine traumatique.

Ce qui rend parfois difficile l'appréciation exacte des rapports entre les tumeurs malignes et bénignes, c'est la variabilité des dénominations employées pour ces diverses néoplasies et surtout des interprétations de chacun au sujet de leur nature. L'exemple des tumeurs de la mamelle est particulièrement significatif à cet égard. Les tumeurs adénoïdes du sein (A. Cooper, Velpeau), classées et décrites cliniquement avant que leur structure histologique fût connue, ont été depuis, tantôt rangées dans les tumeurs conjonctives à titre de fibromes (Cornil et Ranvier) et tantôt dans les tumeurs épithéliales à titre d'adénomes (Cadiat) (4) ou encore classées à part comme fibro-adénomes (Duplay (5), Schimmelbush (6)). La place nosologique de la maladie kystique (Reclus), est également variable: épithéliome (Brissaud) (7), mammite chronique, cirrhose mammaire avec kystes par rétention (Delbet) (8), tantôt épithéliome et tantôt mammite chronique (Toupet) (9), Rochard (10). (Labbé et Coyne) (11) décrivent, d'autre part, comme tumeurs bénignes presque tous les épithéliomes du sein non encore parvenus au stade atypique. Si ces néoplasies diverses demeurent habituellement circonscrites et bénignes cliniquement comme anatomi-

(1) Balzer et Menetrier, *Archives de phys.*, 1885.
(2) Franke, Ueber das Atherom. *Arch. für klin. Chir.*, 1887.
(3) Péraire et Menetrier, Epithéliome lobulé du cuir chevelu survenu sur une loupe. *Bull. Soc. Anat.*, 1898.
(4) Cadiat, Thèse de Paris. 1875.
(5) Duplay, *Arch. gén. de méd.*, 1895, et Traité de Follin et Duplay.
(6) Schimmelbush, *Arch. für klin. Chir.*, XLIV.
(7) Brissaud, *Arch. de phys.*, 1884.
(8) Delbet, Soc. anat., 1895.
(9) Toupet. *Semaine méd.*, 1890.
(10) Rochard, *Arch. gén. de méd.*, 1891.
(11) Labbé et Coyne, Tumeurs bénignes du sein.

quement, elles peuvent aussi parfois dégénérer, ou récidiver après enlèvement, et cela soit en tumeurs sarcomateuses, ce qui pour Cornil et Ranvier révèle la nature conjonctive des adénoïdes, soit aussi en épithéliomes atypiques, ce qui met hors de doute la néoplasie épithéliale.

En fait, l'adénome pur du sein, paraît rare (Cornil et Ranvier, Dreyfuss [1]), les hyperplasies adénomateuses sont communes (Cadiat); ce sont ces hyperplasies qui forment la transition entre les inflammations chroniques et les néoplasies malignes et ainsi que nous le montrions précédemment, elles ne sont pas constituées en tumeurs simples, par la prolification d'une seule variété d'éléments anatomiques, mais représentent des tumeurs complexes, organoïdes d'où la possibilité de voir des néoplasies malignes différentes en provenir selon que tel ou tel de leurs éléments constituants aura continué le processus en prolifération atypique. L'important en ces cas est donc de constater la filiation, la relation entre la tumeur bénigne antérieure et la néoplasie maligne, et les incertitudes des descriptions, la variabilité même des interprétations, prouvent ce nous semble justement la fréquence des formes de transition et par conséquent de transformation de ces néoplasies.

Les mêmes considérations sont applicables aux adénomes du foie et du rein, car les mêmes confusions de termes ont été commises à leur sujet. L'adénome du foie tel que l'a décrit Sabourin [2] est évidemment un épithéliome infectant, un cancer (Lancereaux, Hanot et Gilbert [3]); comme le prouve l'envahissement des parois vasculaires et des cavités veineuses dans les cas mêmes qui ne s'accompagnent pas de métastases en d'autres organes; mais l'adénome vrai existe (Kelsh et Kiener [4]), et l'on y peut constater une analogie manifeste avec des formations sûrement bénignes et pourtant déjà adénomateuses telles que les formations nodulaires des hépatites dans le foie des paludéens (Kelsh et Kiener), dans les cirrhoses graisseuses (Sabourin) et qui confinent elles-mêmes aux simples hyperplasies inflammatoires. Et l'adénome est susceptible de transformation cancéreuse (Brissaud [5]), en sorte que tout en reconnaissant l'abus du terme adénome appliqué à la lésion déjà transformée, ces faits n'en constituent pas moins une démonstration précieuse des rapports des néoplasies malignes et bénignes; et nous présentent la série complète des lésions qui vont des hyperplasies inflammatoires au cancer en passant par le stade adénomateux.

Dans le rein se forment également des adénomes, dont les relations avec les inflammations chroniques des diverses formes de néphrites inters-

(1) DREYFUSS, *Virchow's Arch.*, 1884.

(2) SABOURIN, *Contribution à l'étude des lésions du parenchyme hépatique dans la cirrhose*. Essai sur l'adénome du foie. Thèse de Paris, 1881.

(3) LANCEREAUX, Anat. pathol., t. I, 1875. — HANOT et GILBERT, Maladies du foie. — DÉRIGNAC et GILBERT. *Gaz. méd. de Paris*, 1884.

(4) KELSH et KIENER, *Arch. de phys.*, 1876-1879.

(5) BRISSAUD, *Arch. gén. de méd.*, 1885.

titielles ont été bien mises en évidence par Sabourin ([1]). Néoplasies habituellement bénignes, souvent en dégénérescence graisseuse, ils sont eux aussi capables de transformation maligne, épithéliomateuse, avec infection métastatique des autres organes (Sturm, Sabourin et Oettinger, Giraudeau et Legrand ([2]), etc.).

Dans les organes formés de glandes de morphologie plus simple et surtout mieux délimitées, comme le revêtement muqueux du tube digestif, de l'estomac en particulier, il est plus facile de préciser assez exactement les limites et les points de contact de l'adénome et de l'épithéliome et de saisir les faits de transition et de transformation de l'un dans l'autre. Car notre seul critérium de cette transformation, la prolifération épithéliale en dehors de la membrane glandulaire, dans les tissus interstitiels est ici facilement démontrable dès ses phases initiales et surtout manifeste au moment où les éléments cellulaires perforent la musculaire muqueuse pour envahir les tuniques sous-jacentes. Les adénomes de l'estomac, de toutes formes, sont susceptibles de transformation cancéreuse, que ces adénomes soient en relation génétique avec l'évolution d'une gastrique chronique ou que leur développement soit dû, ainsi que nous l'avons vu, à une cause irritative locale et circonscrite, telle qu'un ulcère (Hauser ([3])) ; et grâce à cette morphologie relativement simple on peut suivre et juxtaposer toutes les phases du processus, évolution adénomateuse, formation de tumeurs bénignes, adénomes, et formation d'épithéliome infectant aux dépens de ces derniers ([4]).

Des faits semblables ont été décrits dans la muqueuse de l'intestin grêle (Lubarsch ([5])). Dans le gros intestin, Bardenheuer ([6]) a également rencontré des plaques saillantes avec hypertrophie des glandes, formations polypeuses, et transformation cancéreuse de ces hypertrophies. Hauser ([7]), dans cinq cas de cancer du rectum (sur 24 qu'il a étudiés, soit dans 20,8 pour 100 des cas) a trouvé la coexistence de cancer et de polypes.

Sans vouloir passer en revue à ce propos la pathologie de tous les organes, il est encore quelques exemples nécessaires à rapporter. Telle est la relation des tumeurs ovariques bénignes, des cysto-adénomes et plus particulièrement encore des kystes dermoïdes des ovaires avec les néoplasies malignes. Ces tumeurs à tissus complexes qui, ainsi que nous le verrons, relèvent d'un processus pathogénique spécial, sont en effet elles aussi susceptibles de transformation maligne, soit par prolifération

([1]) Sabourin, *Arch. de phys.*, 1882. *Revue de méd.*, 1884.

([2]) Sturm, *Arch. der Heilkunde*, 1875. — Sabourin et Oettinger. *Revue de méd.*, 1885. — Giraudeau et Legrand, *Gaz. hebd.*, 1887.

([3]) Hauser, *Das chronische Magengeschwür, etc.*

([4]) P. Menetrier. Des polyadénomes gastriques et de leurs rapports avec le cancer de l'estomac. *Arch. de phys.*, 1888.

([5]) Lubarsch, *Virchows Arch.*, 1888.

([6]) Bardenheuer, *Arch. für klin. Chir.*, 1891.

([7]) Hauser, *Das Cylinderepithelcarcinom des Magens und des Dickdarms*, 1890.

épithéliomateuse et infectante d'une partie seulement de leurs éléments constituants, comme dans les observations de Cornil et Babinski, Poupinel, Pilliet, Pomorski, Seeger, Krukenberg, Frank, Leblanc, Mermet, etc., soit avec métastases myxomateuses (Orillard), soit encore avec métastases rappelant par leur structure complexe la complexité même des tumeurs initiales (Fraenkel[1]).

Un semblable rapport existe certainement entre les adénomes utérins et le cancer de cet organe ; la coexistence de polypes muqueux et d'épithélioma n'y est pas rare, nous-même et bien d'autres l'avons constatée, mais en raison de la morphologie moins précise des appareils glandulaires dans cette région, il est plus difficile d'y suivre les phases de la transformation de la néoplasie bénigne en maligne (Cornil, Furst).

Parallèlement à ces transformations de néoplasies épithéliales bénignes en malignes, on peut mettre celles de même ordre qui se passent dans les myomes utérins tout aussi prédisposés à la dégénérescence sarcomateuse (Hofmeyer, Venn, Wagner[2]), que Alban Doran[3] a rencontrée dans 6 cas sur 205 observations de myomes utérins, et dont les lésions initiales étudiées par Pilliet et Costes[4] seraient infiniment plus fréquentes puisque sur 21 myomes, ces auteurs ont rencontré 11 fois la dégénérescence sarcomateuse des parois vasculaires dans des points circonscrits de ces tumeurs.

En d'autres organes, tels que le corps thyroïde, les glandes salivaires, les capsules surrénales, les muqueuses respiratoires de semblables observations pourraient être faites ; les exemples que nous avons cités seront suffisants à prouver la possibilité de ces transformations, et si l'on veut bien tenir compte des difficultés que rencontre nécessairement leur observation, de ce fait qu'il faut des cas exceptionnellement favorables pour que la lésion encore en évolution puisse être saisie et étudiée à un moment où par elle-même elle serait encore incapable d'amener la mort du malade, on pourra conclure avec toute vraisemblance qu'il s'agit là de faits infiniment plus fréquents qu'il ne paraît ; à tel point que nous devons nous demander si ce stade d'hyperplasie, de néoplasie bénigne, d'adénome par exemple pour les proliférations glandulaires, n'est pas une phase nécessaire de l'évolution des cancers. Si la démonstration de cette hypothèse n'est actuellement encore pas possible, du moins ces faits,

[1] Cornil et Babinski, *Bull. de la Soc. anat.*, 1885. — Poupinel, *De la généralisation des kystes et tumeurs épithéliales de l'ovaire*. Thèse de Paris, 1886. — Tumeurs mixtes de l'ovaire. *Arch. de phys.*, 1887. Soc. anat., 1889. — Pilliet, Soc. anat., 1895. — Pomorski, *Zeitschr. für Geburtsh. und Gynäk.*, 1889. — Seeger, *Inaug. Diss.* München, 1889. — Krukenberg, *Arch. f. Gynäk.*, 1887. — Frank, *Prager med. Woch.*, 1891. — Leblanc, Soc. anat., 1896. — Mermet. *Ibid.*, 1896. — Orillard, Soc. anat., 1895. — Fraenkel. *Wiener med. Woch.*, 1885.

[2] Hofmeyer, *Berliner klin. Woch.*, 1887. — Venn, *Inaug. Diss.* Giessen, 1889. — Wagner, *Deutsche med. Woch.*, 1888.

[3] Alban Doran, *Transact. of the path. Soc. of London*, 1890.

[4] Pilliet, Soc. anat., 1894. — Pilliet et Costes, Soc. de biol., 1894. — Costes, *Recherches anat.-pathol. sur l'évolution des fibro-myomes de l'utérus et de ses annexes*. Thèse de Paris, 1895.

[P. MENETRIER.]

joints aux données étiologiques précédemment étudiées, peuvent-ils porter à conclure que les néoplasies malignes sont en tout cas l'aboutissant d'un processus, le dernier terme d'une série de lésions hyperplasiques.

CHAPITRE V

HYPOTHÈSES PATHOGÉNIQUES

Nous venons de passer en revue les conditions connues du développement des tumeurs, reste à déterminer quelles sont entre ces causes diverses les influences réellement efficaces, les causes pathogéniques et si même nous les avons entrevues. A ce sujet l'idée généralement acceptée est que le processus néoplasique d'essence toute spéciale doit, pour être expliqué, relever d'une cause également toute spéciale. Pour le moment, si les hypothèses ne font certainement pas défaut, aucune n'a encore fait sa preuve définitive.

Anomalies embryonnaires et troubles du développement. — La supposition d'une origine embryonnaire, dans les phénomènes encore mal connus du développement de l'être, a été généralement accueillie avec faveur sous les diverses formes qu'elle a pu affecter.

La plus connue et la plus répandue a été l'hypothèse de Cohnheim : d'après Cohnheim, toutes les tumeurs sont d'origine congénitale : la chose était déjà acceptée et démontrée pour tout un groupe de tumeurs, tératomes, kystes dermoïdes, etc., pour les autres il en serait de même ; les tissus de l'embryon seuls seraient capables d'une force prolifératíve suffisante pour former des masses néoplasiques sans demeurer assujetties au plan général d'organisation. Reste à l'expliquer : « Mais si vous me demandez, dit Cohnheim dans ses leçons, en quoi consiste ce vice congénital point de départ et cause d'une tumeur, je ne puis répondre qu'avec des hypothèses. La plus simple paraît, sans doute, d'admettre qu'à un stade précoce du développement embryonnaire, il a été produit plus de cellules qu'il n'était nécessaire pour l'édification de la partie de tissu considérée, de telle sorte qu'il est resté une certaine quantité de cellules non employées, qui, à cause de leur nature embryonnaire, possèdent de grandes propriétés de croissance. Le moment de cette production exagérée doit, à mon avis, se trouver à un stade très précoce du développement ; probablement entre la différenciation complète des feuillets du germe et la différenciation des éléments de chaque organe, ce qui expliquerait comment ce défaut de développement amène, non le gigantisme d'un segment du corps, mais seulement la croissance excessive d'un seul

tissu [1]. » Encore ces cellules restées embryonnaires par une sorte de sommeil prolongé, tandis que les éléments qui les entourent ont subi leur évolution, ne suffisent-elles pas à tout expliquer; il faut qu'une certaine impulsion leur soit donnée pour qu'elles se mettent à proliférer et c'est ainsi qu'agissent, dans la production des tumeurs, les traumatismes, les causes irritatives, les troubles circulatoires, etc. Mais tout cela même n'est pas suffisant pour les tumeurs malignes et pour que celles-ci se produisent, il faut en outre que les tissus avoisinants soient en état d'infériorité organique : « Le critérium de la malignité, dit encore Cohnheim, est dans le manque de résistance physiologique des tissus avoisinant une tumeur. » De sorte que si l'hypothèse des cellules embryonnaires à fonction néoplasique virtuelle est entièrement gratuite, elle n'est pas même suffisante et il faut encore édifier hypothèses sur hypothèses pour expliquer la mise en jeu de leurs propriétés latentes.

A défaut de preuves et comme arguments d'appui, Cohnheim invoque l'existence, indéniable du reste, de ces éléments en hétérotopie depuis l'époque embryonnaire et qui, dans certains cas, peuvent être le point de départ de tumeurs, tels les dermoïdes. Mais si les kystes dermoïdes et autres produits analogues sont bien d'origine embryonnaire, les cellules qui les constituent ne sont nullement des cellules embryonnaires, elles ont évolué plus ou moins librement, comme les cellules des tissus dont elles provenaient, et ne montrent, en apparence tout au moins, aucunes propriétés spéciales; au surplus cet exemple ne saurait être généralisé.

Cohnheim invoque également l'expérimentation qui, entre les mains de Zahn [2], de Leopold [3], aurait montré l'impuissance à proliférer des tissus adultes transplantés dans un autre organisme, la concurrence vitale des éléments avoisinants les empêchant de subsister, tandis que les tissus fœtaux (cartilage) feraient preuve d'une plus grande vitalité [4]. Mais, d'une part, ces tissus fœtaux greffés n'ont jamais persisté indéfiniment, et ont toujours fini par être résorbés; d'autre part, l'exemple des kystes épidermiques traumatiques, et les expériences de Masse, de Kauffmann, montrent que même chez l'adulte, l'épithélium peut proliférer en tumeur, déplacé dans les tissus et hors de son siège normal. D'ailleurs, pourquoi se montrer plus exigeant pour les tissus normaux que pour les tissus des tumeurs malignes elles-mêmes; les innombrables et infructueuses tentatives de greffes et d'inoculations des cellules des tumeurs

(1) J. Cohnheim, *Vorlesungen über allgemeine Pathologie*. Berlin, 1882.

(2) Zahn, Congrès de méd. int. de Genève, 1878.

(3) Leopold, *Virchows Arch.*, t. LXXXV.

(4) Relativement aux greffes de tissus embryonnaires et fœtaux, il faut citer les expériences de Féré, qui a inséré sous la peau de poulets, des blastodermes d'œufs de poule, des embryons et des fragments d'embryons de poulet et a obtenu la production de tératomes divers, quelques-uns reproduisent complètement la structure des tumeurs à tissus complexes, des tératomes ovariens ou testiculaires. Féré, Bull. Soc. de biol., 1895-96-97-98. — Féré, La famille tératoplastique. *Rev. de Chir.*, 1895. — Note sur la production expérimentale des tératomes. *Arch. d'anat. microsc.*, 1897. Id. 1898. — A. Marie, Thèse de Paris, 1895. — Élias. La transplantation des tissus. Thèse de Paris, 1899.

[P. MENETRIER.]

montrent, en effet, que ces éléments doués de propriétés prolifératives si spéciales ne sont pas plus que les tissus normaux capables de proliférer dans ces conditions de transplantation.

Au surplus, le principal avantage de la théorie de Cohnheim n'est pas tant d'être prouvée ou prouvable que de fournir une explication plausible d'un processus regardé généralement comme tout spécial. Seulement, si cette hypothèse n'explique pas toutes les tumeurs, elle devient par là inutile pour toutes; et il est des faits où une semblable influence peut sûrement être éliminée, où l'on ne saurait invoquer l'existence d'une disposition embryonnaire antérieure et cause du développement du néoplasme. C'est dans les cas où nous pouvons avoir la certitude que la tumeur, dans l'espèce un épithéliome infectant, s'est développée aux dépens de cellules de formation nouvelle et partant, n'étant pas restées dormantes, non modifiées depuis les phases embryonnaires. Tel est le cas de l'épithéliome des cicatrices par exemple, et si l'on peut encore admettre que, dans les cicatrices se trouvaient comprises de ces cellules dormantes, une semblable supposition ne saurait s'appliquer aux cellules épithéliales tapissant les vieux trajets fistuleux, et qui, elles, sont manifestement formées par prolifération consécutive à l'établissement des fistules, à l'âge adulte par conséquent et qui peuvent, comme le prouvent les observations de Guiard pour les fistules urinaires, de Devais pour les fistules osseuses, être le point de départ de tumeurs épithéliomateuses. A côté et comme faits non moins probants nous citerons les faits de métaplasies épithéliales consécutives aux inflammations chroniques, telles qu'on a pu les observer dans les muqueuses broncho-pulmonaires, biliaires, urinaires, utérine, etc., et aux dépens desquelles on peut voir se développer, nous en avons cité des exemples, des néoplasies épithéliales malignes de type également métaplasiques; épithéliomes à globes épidermiques dans les bronches et le poumon, etc., etc.: il est évident que si ces cellules ont ainsi modifié leur type normal sous l'influence d'une irritation chronique (sclérose avec dilatation des bronches, lithiase biliaire, etc.), c'est qu'elles ne sont pas demeurées endormies depuis la période embryonnaire, conservant précieusement leurs propriétés prolifératives initiales pour les utiliser plus tard au grand détriment de l'organisme qui les porte.

D'ailleurs est-il bien nécessaire aujourd'hui de réfuter la théorie de Cohnheim? Et faut-il également discuter la théorie ingénieuse, mais bizarre, et surtout trop peu appuyée de faits, d'après laquelle les tumeurs cancéreuses dériveraient de l'inclusion embryonnaire d'un germe jumeau (Critzmann) qui se venge sur le tard de sa longue captivité?

Mais si les anomalies du développement embryonnaire ne sauraient expliquer toutes les tumeurs, elles en expliquent, et cela positivement, quelques-unes.

D'abord les tératomes; sous ce nom nous comprendrons seulement les monstres parasitaires, soit renfermés dans la profondeur des cavités

splanchniques, soit adhérents en divers points de la surface du corps et notamment à la région coccygienne ([1]); ce sont des embryons plus ou moins informes, des masses de composition variable depuis le simple kyste dermoïde jusqu'aux tératomes complexes où la plupart des tissus de l'organisme sont représentés. Ce sont de véritables tumeurs parasitaires. Nous n'insisterons pas du reste sur le mécanisme de leur production, déjà exposé infiniment mieux que nous ne saurions faire par M. Duval dans le premier volume de ce traité et dont les travaux de Féré précédemment rapportés fournissent la démonstration expérimentale.

Puis les kystes dermoïdes, qui depuis Verneuil ([2]) sont expliqués par le mécanisme de l'enclavement (Lannelongue) ([3]) de parties de tissu séparées de leur couche originelle soit en raison de plicature accidentelle des téguments, soit plus souvent lors de la fermeture au cours du développement de fentes ou de dépressions normales (fentes branchiales, etc.), soit encore pour les kystes mucoïdes (Lannelongue) ou séreux par persistance de portions d'organes embryonnaires ou fœtaux tels que les canaux de Wolff, de Müller, de Bochdaleck, etc.

A côté et comme tumeurs de nature sinon d'origine embryonnaire, il faut placer les tumeurs complexes des ovaires et des testicules qui, ainsi que l'ont prouvé les travaux de M. Duval, de Répin ([4]), sont le résultat d'une prolifération ovulaire sans fécondation, sur place, aux dépens des ovules demeurés dans les follicules de de Graaf, ou pour le testicule aux dépens des ovules primordiaux qui, ainsi que l'a démontré Balbiani, y demeurent présents encore jusqu'à la puberté. Relativement à l'origine ovulaire de ces néoplasies, les faits sont absolument démonstratifs, mais y a-t-il intérêt à désigner sous le nom de parthénogenèse ce phénomène d'ordre pathologique et qui, en aucun cas, ne saurait aboutir à la constitution d'un être capable de vie et d'individualité indépendantes? N'est-ce pas plutôt un phénomène de prolifération cellulaire néoplasique, de tout point semblable aux autres proliférations des autres cellules de l'organisme qui, se faisant toutes sans fécondation, pourraient aussi bien être qualifiées de parthénogénétiques; ici seulement, en raison de la complexité même des cellules ovulaires, le produit est formé de tissus complexes; mais ces ovules en prolifération néoplasique peuvent aussi aboutir, comme les proliférations néoplasiques des autres tissus, à des formations cancéreuses, infectantes, comme le prouvent les observations de Cornil et Babinski, de Poupinel, de Pilliet, etc., que nous avons précédemment citées. Au surplus et si nous en parlons ici, ce n'est que par analogie de désignation usuelle avec les tumeurs d'origine embryonnaire. En réalité, ce ne sont pas des tumeurs d'origine congénitale, les faits

([1]) Calbet, *Contribution à l'étude des tumeurs congénitales d'origine parasitaire de la région sacro-coccygienne.* Thèse de Paris, 1893.

([2]) Verneuil, Soc. anat., 1852.

([3]) Lannelongue et Achard, *Traité des kystes congénitaux* Paris, 1886. — Lannelongue et Ménard, *Affections congénitales.* Tête et cou. Paris, 1891.

([4]) Répin, Thèse de Paris, 1891.

[P. MENETRIER.]

cités par Répin où l'intégrité de l'ovaire trouvé plus tard porteur d'un kyste dermoïde fut constatée au cours d'une première laparotomie, le prouvent. Et si la cause réelle de ce processus nous échappe, peut-être n'est-elle pas bien différente de celles que nous invoquerons pour les autres néoplasies, l'influence des irritations chroniques, des troubles fonctionnels et du mode de vie anormal des cellules; Henneguy [1] n'a-t-il pas justement trouvé dans des follicules de de Graaf atrésiés des segmentations ovulaires sans fécondation?

Une malformation locale de tel ou tel point de l'organisme, des téguments en particulier, peut nous rendre compte des diverses variétés de nævi, avec cette réserve toutefois que le développement des tissus et des organes ne se borne pas aux phases embryonnaire et fœtale, mais continue bien après la naissance et qu'ainsi peuvent être considérées comme malformations ou troubles du développement des néoplasies qui ne sont pas pour cela congénitales; ce qui nous paraît notamment le cas pour les adénomes sébacés multiples dont l'apparition à l'époque de la puberté n'est précédée d'aucune altération locale antérieure et correspond assez bien au moment où les appareils pilo-sébacés présentent une activité formative toute spéciale. Il en est probablement de même pour un grand nombre d'angiomes et de malformations vasculaires.

Les malformations du développement ne doivent donc nullement se restreindre à la phase de vie intra-utérine et inversement toutes les néoplasies congénitales ne sont pas des malformations de développement: car la naissance ne marque nullement une limite tranchée entre les processus cellulaires qui restent les mêmes avant et après.

Au surplus, l'origine embryonnaire, le trouble du développement n'expliquent nullement la prolifération néoplasique; les résidus cellulaires après fermeture des fissures et gouttières cutanées, des fentes branchiales, etc., disparaissent normalement sans laisser de traces, de même tous les organes embryonnaires, corps et canal de Wolff, canal de Müller, etc., pour leurs portions non utilisées dans le développement ultérieur de l'être; ces éléments dès que cesse leur fonction subissent une régression physiologique; de même aussi les ovules non pondus dégénèrent dans les follicules. Il faut donc quelque chose de plus que la simple existence de ces reliquats des formations embryonnaires, pour qu'ils prolifèrent en amas, en masses plus ou moins ordonnées et finalement constituent des tumeurs. En réalité les tumeurs de l'embryon ou du fœtus sont aussi difficiles à expliquer que celles de l'adulte, si l'on ne peut supposer que sur ces tissus en voie de développement ont agi des causes pathologiques irritatives quelconques les incitant à proliférer. D'ailleurs, en plus des tumeurs liées aux troubles du développement, aux anomalies de formation, on trouve chez le fœtus et chez l'enfant, apparentes à la naissance, à peu près toutes les variétés de tumeurs de l'adulte

(1) Henneguy, *Comptes rendus*, 1893, *Journal de l'anat.*, 1894

(Christiani) [1] avec des prédominances pour certaines formes; les néoplasies épithéliales malignes sont tout à fait exceptionnelles, les tumeurs conjonctives et conjonctivo-vasculaires relativement communes.

Il faut donc admettre qu'embryonnaires, fœtales ou adultes et même ovulaires, les cellules qui se dérobent aux lois d'organisation pour subir la prolifération néoplasique sont incitées par une influence pathologique quelconque indépendante de l'âge, indépendante du processus formateur des organes et des tissus. Les cellules peuvent être incitées à proliférer à tout âge et à tout âge elles peuvent former des tumeurs.

A quelque moment qu'elle se produise, appeler cette prolifération une monstruosité du développement (Bard), invoquer l'anarchie cellulaire (Bard, Marshall), c'est simplement constater le fait, ce n'est pas en fournir l'explication.

Théories parasitaires. — Cette explication, la théorie parasitaire prétend la donner, et au complet. C'est, en effet, l'hypothèse la plus simple comme conception, la plus anciennement émise [2], et en même temps la plus moderne [3], car longtemps délaissée elle a tout naturellement retrouvé crédit le jour où les doctrines microbiennes triomphantes nous ont si facilement rendu compte des symptômes et des lésions du plus grand nombre de nos maladies, et quelquefois même aidés à les guérir. Et cette conception née, ou plutôt ranimée par analogie avec les maladies infectieuses, a naturellement suivi dans ses diverses modalités les mêmes phases que l'étude des maladies parasitaires; on a d'abord cherché des microbes, ensemencé des tumeurs et cultivé des parasites divers (Rappin, Scheurlen, etc.) [4]. Puis, quand le grand nombre des

[1] Christiani, Néoplasmes congénitaux. *Journal de l'anat.*, 1891.

[2] La théorie parasitaire n'est pas neuve en effet; sans parler de la conception des anciens qui considéraient le cancer comme un être parasitaire, de l'opinion de Harvey (*Exercitationes de generatione animalium.* Amst., 1651), qui dit les tumeurs « semblables à des productions parasites comme on en rencontre dans le règne végétal », J. Hunter, Carmichael, Adams (*On the Cancerous Breast.* London, 1801), pensent que le cancer est causé par la présence d'un entozoaire, l'hydatide carcinomateuse. Adams divise même l'hydatide cancéreuse en plusieurs espèces qu'il a désignées sous les noms suivants : *hydatidis lymphatica*, *hydatidis cruenta*, *hydatidis carcinomatosa*, et d'autres encore non dénommées. C'est à peu près l'idée moderne de Pfeiffer et d'Adamkiewicz, qui considèrent les cellules cancéreuses comme des parasites.

[3] Ledoux Lebard, *Arch. gén. de méd.*, 1885.

[4] Rappin, Recherches sur l'étiologie des tumeurs malignes. Nantes, 1887. — Scheurlen, Sur l'étiologie du carcinome. *Deutsche med. Woch.*, 1887. — Le bacille de Scheurlen surtout eut un moment de vogue; Domingos Freire (*Briefliche Mittheilung an G. R. Leyden, s. Krebsforschungen betreffend, Deutsche med. Woch.*, 1888) contesta la priorité de sa découverte; Schill (*Deutsche med. Woch.*), Lampiasi Rubino (*Rif. med.*, 1888) le retrouvaient constamment dans les sarcomes comme dans les carcinomes, et C. Franke (*Münchener med. Woch.*, 1888), même dans le sang des malades atteints de tumeurs. S'il eut beaucoup de succès, il fut d'autant plus vivement combattu par Senger (*Berliner klin. Woch.*, 1888) et Baumgarten (*Ueber Scheurlens Carcinombacillus. Centr. f. Bakt.*, 1888), qui l'assimilent au bacille de la pomme de terre; Rosenthal (*Zeit. f. Hyg.*, 1888), l'identifie au leptothrix ou *bacillus epidermitis* de Bizzozero et Bordoni Uffreduzzi, et montre qu'il ne se trouve que dans les tumeurs en rapport direct avec la peau; A. Pfeiffer (*Deutsche med. Woch.*) le trouve identique au bacille des verrues.

D'autres formes aussi ont été décrites; Moty a trouvé constamment des microcoques dans le sang des sarcomateux (Soc. de chir., 1894); Van Niessen a rencontré dans un cancer de l'utérus

recherches eurent bien montré que les parasites trouvés n'avaient rien de spécifique, étaient plutôt d'ordre banal, pyogènes communs ou saprophytes inoffensifs et que les examens faits avec toutes les garanties d'une technique irréprochable ne donnaient que des résultats négatifs [1], on s'est rejeté sur d'autres formes parasitaires, on est passé des microbes aux protozoaires, et en raison de la morphologie moins précise de ces derniers, de la technique plus difficile et moins perfectionnée de leur étude et surtout de l'ignorance plus grande où nous sommes à leur sujet on n'a pas tardé à recueillir et à publier une abondance d'observations dont la bibliographie seule serait déjà d'une fatigante longueur à énumérer [2].

Ce qui rend particulièrement difficile l'utilisation comme la critique de la plupart de ces travaux, c'est que trop souvent les observateurs, à force de chercher le parasite, paraissent avoir perdu de vue la tumeur; ils parlent de tumeurs malignes, de cancers, de cancers épithéliaux, ou de sarcomes, sans plus de précision; sans description des formes morbides, et chaque parasite qu'ils découvrent semble se rencontrer indifféremment dans toutes les variétés de tumeurs, tout comme s'il s'agissait toujours d'une seule et même maladie et qu'il suffise pour en élucider la cause productrice d'avoir trouvé des corpuscules plus ou moins énigmatiques à l'intérieur des cellules qui les constituent.

Aussi est-il nécessaire de prendre seulement comme exemples, les faits de description complète, se rapportant à des lésions anatomiques déterminées, à des formes parasitaires bien précisées et d'en rapprocher les autres descriptions plus ou moins comparables. C'est la marche qu'a suivie Fabre-Domergue [3] dans une très remarquable étude sur l'origine coccidienne du cancer et il a pu assez exactement rapporter les principales formes parasitaires décrites à quatre types fondamentaux qu'il dénomme suivant les noms des auteurs qui les ont les premiers signalés : 1° type de Darier, 2° d'Albarran, 3° de Thoma, de Nils Sjöbring, 4° de Russell. Nous allons les passer en revue rapidement, la question des parasites du cancer ayant déjà été traitée dans cet ouvrage par Ruffer, l'un des observateurs qui s'en sont le plus spécialement occupés [4].

C'est à Darier [5] que revient le mérite d'avoir d'abord signalé la pré-

une moisissure qu'il qualifie de canceromyces (*Centr. f. Med.*, 1894). Enfin Delbet (*Comptes rendus*, 1895), a isolé un bacille du lymphadénome, reproduisant par inoculation chez le chien des tumeurs ganglionnaires multiples.

(1) Ballance et Shattock, Report on cultivation experiments with malignant new Growths. *British med. Journal*, 1887.

(2) On trouvera une bibliographie très étendue de la question dans la thèse de A. Marie, *Recherches sur la question du cancer*. Paris, 1895.

(3) Fabre-Domergue, Discussion de l'origine coccidienne du cancer. *Annales de micrographie*, 1894. Fabre-Domergue a depuis repris et complété son étude dans son traité des « Cancers épithéliaux ». Paris, 1895.

(4) Voy. t. II.

(5) Darier, Sur une forme de psorospermose cutanée, diagnostiquée acné cornée ou acné sébacée concrète. Soc. de biol., 1889. — Sur la psorospermose folliculaire végétante. *Ibid.*, et *Ann. de dermat. et de syph.*, 1889. — Sur une nouvelle forme de psorospermose cutanée, la

sence dans une affection cutanée non néoplasique, la psorospermose folliculaire végétante, puis dans un véritable épithélioma du mamelon, de formes cellulaires anormales, présentant les plus grandes ressemblances avec les coccidies du foie de lapin, et appuyé de l'autorité de Malassez([1]) d'avoir nettement posé la question de leur nature parasitaire. Cette idée fut développée par Wickham ([2]), dans sa thèse sur la maladie de Paget du mamelon, puis appliquée à d'autres formes épithéliomateuses ; Vincent([3]), Hache([4]), allant jusqu'à reconnaître des coccidies dans les cellules, pourtant bien connues qui occupent le centre des globes épidermiques. Ces nouvelles coccidies, et plus encore le bizarre *rhopalocephalus carcinomatosus* de Korotneff([5]) et de Kurloff([6]) étaient bien compromettants pour l'hypothèse parasitaire.

Cette variété d'apparences parasitaires se rencontre seulement dans les néoplasies dérivées des épithéliums de revêtement à cellules pavimenteuses stratifiées et évoluant vers la transformation cornée. Ce sont des corps arrondis ou ovalaires, inclus dans les cellules de la couche de Malpighi ou de la couche cornée, ou isolés entre ces cellules, parfois en groupes ; les uns pourvus d'une membrane d'enveloppe à double contour, à contenu granuleux ou homogène, les autres sans membrane d'enveloppe. De nombreux travaux critiques ont été publiés à leur sujet par Borrel ([7]). Fabre-Domergue ([8]), Thin([9]), Duplay et Cazin([10]), Török ([11]), Petersen ([12]), Brault([13]), etc., montrant qu'il s'agissait là purement et simplement d'altérations cellulaires susceptibles d'être rencontrées en d'autres lésions et d'autres organes (Pilliet) ([14]) et qu'il était possible de trouver entre ces éléments complètement transformés et les cellules épidermiques parfaitement reconnaissables tous les intermédiaires permettant d'affirmer leur filiation des unes aux autres. Ce sont des cellules qui subissent de manière anormale le processus de kératinisation : on peut même retrouver à leur

maladie de Paget du mamelon. Soc. de biol., 1889. — Antérieurement, Pfeiffer avait décrit une forme de sporozoaires dans un carcinome de la jambe observé chez une fille de quinze ans. — Beiträge zur Kenntniss der pathog. Gregarin. *Zeit. f. Hyg.*, 1888.

([1]) Malassez, *Sur les psorospermoses*. Soc. de biol., 1889.

([2]) Wickham, Anatomie pathologique et nature de la maladie de Paget du mamelon. Congrès intern. de derm. *Arch. de méd. expér.*, 1890. Thèse de Paris, 1890.

([3]) Vincent, Soc. de biol., 1890. *Ann. de microgr.*, 1890.

([4]) Hache, Soc. de biol., 1890. *Union méd. du Nord-Est*, 1890.

([5]) Korotneff, *Centr. für Bakt.*, 1893.

([6]) Kurloff, *Centr. für Bakt.*, 1894.

([7]) Borrel, *Arch. de méd. exp.*, 1890.

([8]) Fabre-Domergue, Congrès franç. de chir., 1891.

([9]) Thin, Soc. méd. et chir. de Londres, 1891.

([10]) Duplay et Cazin, Congrès int. d'hygiène de Londres, 1891. *Semaine méd.*, 1891.

([11]) Török, *Monatsschr. für prakt. Derm.*, XVI.

([12]) Petersen, Ueber die sogenannten Psorospermien der Darier'schen Krankheit. *Centralbl. für Bakt.*, 1893.

([13]) Brault, Note sur les modifications des cellules dans les épithéliomas d'origine ectodermique. *Presse méd.*, 1894. Soc. anat., 1894.

([14]) Pilliet, Sur quelques formes de dégénérescence épithéliale rappelant les coccidies. *Trib. méd.*, 1891.

[P. MENETRIER.]

intérieur des grains d'éléidine (Boeck ([1]), Kroring ([2]) ; kératinisation soit totale soit partielle, seulement du protoplasma, ou d'une partie du protoplasma, ou encore seulement du noyau (fig. 41). Semblables aux cellules dégénérées, ces éléments diffèrent en outre des vrais kystes de sporozoaires par leur moindre résistance aux agents chimiques (Fabre-Domergue).

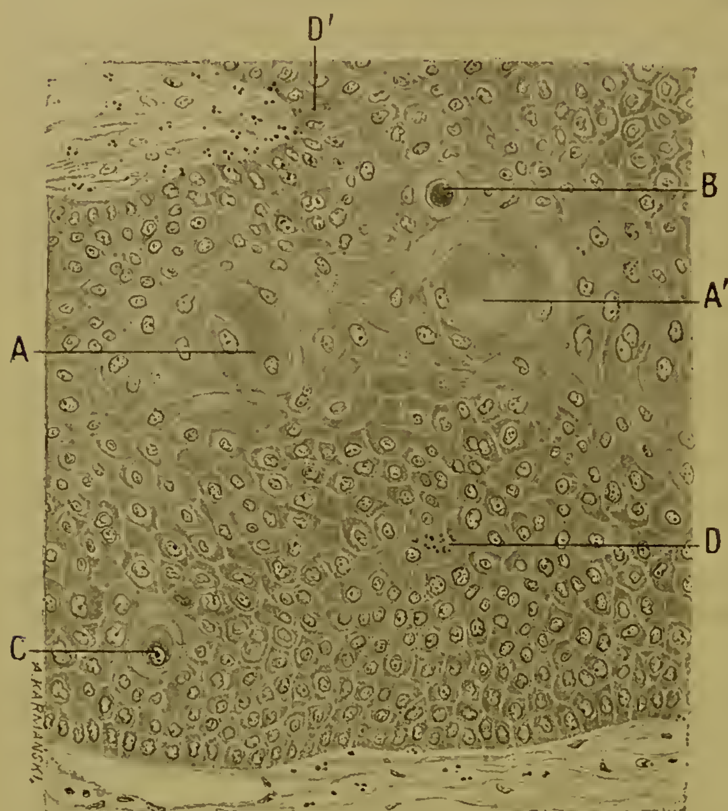


Fig. 41. — Épithéliome papillomateux de la vulve. — Figures pseudoparasitaires, par dégénérations cellulaires, ou inclusions. (Grossissement 180/1.)

Cette figure et toutes celles que nous donnons au cours de cet article sont inédites et dessinées d'après nos préparations personnelles.

A, A'. Cellules ayant subi partiellement l'évolution cornée. — B, Inclusion d'une cellule kératinisée dans une cellule encore vivace. — C, Cellule incluse, avec l'apparence d'une double membrane d'enveloppe. — D, D', Inclusions leucocytiques.

Une forme assez particulière est celle décrite par Albarran ([3]) dans les tumeurs kystiques des mâchoires, des cellules de grandes dimensions et d'aspect tout à fait différent des celllues épithéliales avoisinantes. Fabre-Domergue, qui a observé des formes semblables dans une tumeur de même nature, attribue leur apparence un peu spéciale au mode de vie de ces éléments dans des cavités closes, baignées par un liquide, et en rapproche des observations de Noeggerath ([4]) et de Clarke ([5]) où se présentaient des conditions analogues.

Il y a peu à insister sur les corps à fuchsine de Russell ([6]), décrits simultanément par Cazin ([7]), qui en avait fort justement attribué l'origine à des dégénérations hyalines des cellules; ces apparences se rencontrent d'ail-

([1]) Boeck, *Arch. für Dermat. und Syphilis*, 1892.
([2]) Kroring, *Monatssch. f. prakt. Derm.*, 1892.
([3]) Albarran, Soc. de biol., 1889. — Les tumeurs de la vessie. Paris, 1892.
([4]) Noeggerath, Beiträge zur Struktur und Entwickelung des Carcinoms. Wiesbaden, 1892.
([5]) J. Clarke, *Transact. of the path. Soc. of London*, 1892. — Cancer, sarcoma considered in relation to the sporozoa. London, 1893.
([6]) Russell, *British med. Journal*, 1890.
([7]) Cazin, *Journal de l'anat., etc.*, 1890.

leurs dans d'autres lésions non néoplasiques (Klein [1], Shattock et Ballance, Letulle [2], etc.).

Il est au contraire infiniment plus difficile d'interpréter et de rapporter à leur signification exacte les formes d'inclusions cellulaires dont Thoma [3] paraît avoir le premer signalé la présence, en tant que parasites, tout au moins et qui ont étudiées ensuite par Nils Sjöbring [4], Foa [5], Soudakewitch [6], ce dernier appuyé dans ses conclusions par la haute autorité de Metchnikoff [7], par Ruffer [8], dont les travaux ont été déjà résumés dans cet ouvrage, par Borrel [9], Podwyssozki [10], Sawtchenko [11], J. Clarke [12], Keen [13], Cattle et Millar [14], Miller [15], Steven et Brown [16], Burchardt [17], Nepveu [18], A. Marie [19], etc., dont les descriptions se rapportent généralement aux carcinomes; de semblables constatations ont été faites pour les sarcomes par Hadden, Wernicke, J. Clarke [20], Paulowsky [21], Vedeler [22], Petroff [23], Gueynatz [24]; tous ces auteurs ont trouvé les parasites dans les cellules des tumeurs; Kahane [25] les aurait en outre rencontrés dans le sang, avec des apparences assez semblables à celles des agents de la malaria; mais même dans les tumeurs bénignes on en a signalé; Vedeler [26] a décrit un protozoaire des myomes et Clarke en a trouvé dans des kystes non cancéreux du sein.

Ce sont des corpuscules de forme et de grandeur variables, inclus soit dans le noyau, soit dans le protoplasma des cellules, uniques ou multiples, enkystés ou nus, en forme de boules d'aspect colloïde, homogènes ou avec des prolongements radiés, renfermant des globules, des rayons,

(1) Klein, *Beiträge zur path. Anat.*, 1892.
(2) Letulle, *L'inflammation.* Paris, 1893.
(3) Thoma, *Fortschritte der Med.*, 1889.
(4) Nils Sjöbring, *Ibid.*, 1890.
(5) Foa, *Centralblatt für Bakt.*, 1891. — *Arch. ital. de biol.*, XX.— Congrès de Rome, 1894.
(6) Soudakewitch, *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1892.
(7) Metchnikoff. *Ibid.*
(8) Ruffer, voy. t. II.
(9) Borrel, Évolution cellulaire et parasitisme dans l'épithéliome. Thèse de Montpellier, 1892.
(10) Podwyssozki, *Centr. für Bakt.*, 1892-1894.
(11) Sawtchenko, *Centralbl. f. Bakt.*, 1892-1894 et : *Les sporozoaires parasites.* Kiew, 1893.
(12) Clarke, *British med. Journal*, 1893.
(13) Keen, *Boston med. and surg. Journal*, 1893.
(14) Cattle et Millar, *Lancet.* 1893.
(15) Miller, Cinquième congrès de médecins russes, 1893.
(16) Steven et Brown. *The Journal of path. and bact.*, 1893.
(17) Burchardt, *Arch. f. path. Anat.*, CXXXI.
(18) Nepveu, *Comptes rendus*, 1893. — *Arch. de méd. expér.*, 1894. — Thèse de Castueil. Paris, 1894.
(19) A. Marie, Thèse de Paris, 1893.
(20) J. Clarke, *British med. Journal*, 1893.
(21) Paulowsky, *Virchows Arch.*, 1893.
(22) Vedeler, Das Sarkomsporozoon. *Centr. für Bakt.*, 1894.
(23) Petroff, *Gaz. de Botkine*, 1894.
(24) Gueynatz, *Wratsch*, 1894.
(25) Kahane, *Centr. für Bakt.*, 1894.
(26) Vedeler, *Centr. für Bakt.*, XVII.

[P. MENETRIER.]

des étoiles, parfois pourvues d'un noyau ou de grains colorés ; ou encore se présentant avec l'apparence de kystes avec des corps arrondis ou falciformes. Cette apparence de corps arrondis ou falciformes, logés dans une vacuole du protoplasma, est celle à laquelle Sawtchenko dans ses dernières recherches attache le plus d'importance, et cela représenterait un véritable stade de croissant, offrant les plus grandes analogies avec les formes de croissant des protozoaires. Ces corps, avec des colorants appropriés, se comportent de manière différente que les éléments normaux des cellules. Malgré la précision de certains détails, ce qui frappe dans toutes ces descriptions, c'est l'impossibilité de dégager une morphologie précise et des réactions invariables, permettant de reconstituer un type parasitaire avec ses phases de reproduction semblables à celles qui sont connues chez les protozoaires authentiques (1). Ces figures se rapportent évidemment à des apparences déjà antérieurement décrites, non seulement par Virchow (cellules physaliphores), Leuhuscher, Ericisen, que cite d'ailleurs Soudakewitch, mais encore par tous les auteurs, Arnold, Cornil, Hansemann, Klebs, etc., qui se sont occupés des modes anormaux de la division cellulaire, ou de la fragmentation dans les cellules néoplasiques, et des inclusions leucocytiques à leur intérieur, et il est difficile d'y voir autre chose que des dégénérescences cellulaires partielles, des accumulations de produits intra-cellulaires, boules de mucus (Sawtchenko) ou amas de matière colloïde, des nécroses partielles ou enfin des anomalies dans le processus de division cellulaire sur lesquelles nous avons déjà précédemment insisté. D'ailleurs, si les partisans de la nature parasitaire de ces inclusions cellulaires sont nombreux, les travaux critiques ne le sont guère moins et les interprétations ci-dessus exposées peuvent être appuyées des noms de Cornil (2), Duplay (3) et Cazin, S. van Heukelom (4), Klebs (5), Schütz (6), Ribbert (7), Stroebe (8), Steinhaus (9), Török (10), Müller (11), Delépine (12), Eberth et Kurt-Müller (13), Boyce et Giles (14), Banti (15), Snow (16), Unna (17), etc.

(1) Bosc, toutefois pense avoir observé le cycle évolutif complet des parasites ; il les a même cultivés, et inoculés avec succès. Ces résultats ne nous paraissent nullement probants. F. J. Bosc. *Le cancer* (épithélioma, carcinome, sarcome, etc., 1898.)

(2) Cornil, Congrès de Rome, 1894.

(3) Duplay, Congrès intern. d'hyg. de Budapest, 1894. — Duplay et Cazin, *Semaine méd.*, 1895. — Cazin, Thèse de Paris, 1894.

(4) S. van Heukelom, Congrès de Berlin, 1890.

(5) Klebs, *Deutsche med. Woch.*

(6) Schütz, *Münchener med. Woch.*, 189 .

(7) Ribbert, *Deutsche med. Woch.*, 1891-1894.

(8) Stroebe, *Zieglers Beiträge*, 1892.

(9) Steinhaus, *Arch. f. path. Anat.*, CXXVI-CXXVII.

(10) Török, *Monatssch. fur prakt. Derm.*, 1892.

(11) Müller, *Virchows Arch.*, CXXX.

(12) Delépine, *British med. Journal*, 1892.

(13) Eberth, *Fortschritte der Med.*, 1890. — Eberth und Kurt Müller, *Zeitschr. f. wiss Zool.*, 1892.

(14) Boyce et Giles, The report a proceeding of the royal Soc., 1895.

(15) Banti, *Rif. med.*, 1895.

(16) Snow, *Lancet*, 1895.

(17) Unna, *Derm. Zeitschrift*, 189 .

Nous devons citer comme particulièrement démonstratives les figures que donne Fabre-Domergue de ces altérations cellulaires et dont l'enchaînement permet de mieux comprendre les apparences insolites de quelques-unes d'entre elles.

En somme, il nous paraît actuellement impossible de conclure à la nature parasitaire des inclusions cellulaires décrites comme coccidies, sporozoaires, protozoaires, selon que l'on voudra employer des termes plus ou moins généraux; non que nous prétendions par un *a priori* injustifiable, nier la possibilité du parasitisme, mais simplement parce qu'il n'a jusqu'à présent pas fait ses preuves, que les apparences décrites s'expliquent parfaitement par des lésions purement cellulaires et que dans le plus grand nombre des cas, ces lésions cellulaires sont incontestables. Il ne faut pas oublier en effet que jusqu'à présent toutes les constatations faites reposent uniquement sur l'examen microscopique, qu'il n'y a pas de cultures, pas d'inoculations à l'appui, pas d'isolement des soi-disant parasites; que même l'examen histologique ne fournit ni une morphologie, ni des réactions colorantes précises et pas davantage la série des formes les plus caractéristiques des parasites supposés et comparables à celles qui sont connues pour les micro-organismes de la même classe. D'ailleurs, si nous connaissons des sporozoaires pathogènes et même pour l'homme (Gubler (1), Pitres et Künstler) (2) s'ils sont susceptibles de vivre dans le protoplasma des cellules, ils ne produisent en tous cas que des lésions purement inflammatoires et banales, plus ou moins comparables à celles des autres parasites et ne ressemblant nullement aux tumeurs. L'exemple tant cité des coccidies du foie chez le lapin, nous montre justement une infection aboutissant à la destruction des épithéliums et à l'enkystement des parasites dans le tissu conjonctif (3).

Tout récemment l'hypothèse parasitaire a pris une autre forme, incriminant d'autres agents, les blastomycètes. Dans ce dernier cas, les parasites sont incontestables, ils ont été non seulement vus dans les tissus et colorés, mais encore isolés, cultivés et inoculés; seulement il est vraiment impossible d'interpréter les affections où ils ont été rencontrés, et les lésions produites par leur inoculation chez les animaux autrement que comme phénomènes purement inflammatoires et bien en rapport en effet avec l'action connue des agents parasitaires. Otto Busse (4), qui a attiré l'attention sur ces faits, compare du reste les lésions rencontrées chez son malade à une pyémie chronique, et dans le cas de Corselli et Frisco (5), il s'agissait d'une tuméfaction des glandes mésentériques avec

(1) Gubler, Soc. de biol., 1859.
(2) Künstler et Pitres, *Journal de micrographie*, 1884.
(3) Malassez, Psorospermose du foie chez le lapin domestique. *Arch. de méd. exp.*, II.
(4) Otto Busse, *Centr. f. Bakt.*, 1894. — Ueber Saccharomyces hominis. *Virchows Arch.*, 1895.
(5) Corselli et Frisco, *Ann. d'igiene sperimentale*, 1895.

ascite chyliforme. Les lésions obtenues chez les animaux par ces observateurs, et aussi par Sanfelice [1], Maffucci et Sirleo [2], opérant avec des parasites ne provenant pas de l'homme, ne sont pas plus caractéristiques d'un type néoplasique défini, et justement la facilité de réussite de ces cultures et inoculations contraste avec les résultats si constamment négatifs dans l'étude des vraies tumeurs [3]. Ce qui du reste paraît avoir surtout frappé ces observateurs, et ce qui constitue le principal intérêt de ces faits, c'est le siège intracellulaire d'un grand nombre de ces parasites, donnant ainsi des figures assez semblables à celles décrites dans les cancers et prêtant par là à une assimilation des unes aux autres (Pianese, Roncali, Ajevoli) [4]. On peut en rapprocher les parasites rencontrés chez l'homme par Curtis [5] dans une masse pseudo-néoplasique d'apparence muqueuse.

Il n'est pas inutile, avant de conclure, de préciser sur quelles bases est actuellement édifiée la théorie parasitaire des tumeurs et quelles devraient être les conditions de sa démonstration.

Des preuves cliniques ou expérimentales, aucune, nous l'avons vu précédemment, n'est démonstrative, ni même probante, et les seuls faits positifs observés se rapportent seulement au mécanisme de la greffe cellulaire. Les preuves tirées de l'étude des parasites eux-mêmes, sont de nulle valeur en ce qui concerne les microbes ou les agents parasitaires isolés et cultivés, les uns se sont montrés sans action pathogène quelconque, d'autres étaient des parasites vulgaires et d'action banale, d'autres encore pathogènes, mais causant des affections impossibles à identifier avec les tumeurs. Restent les parasites endo-cellulaires, ni isolés, ni cultivés, ni inoculés et décrits seulement d'après des apparences purement morphologiques. La preuve faite de leur nature réellement parasitaire, et elle n'est pas encore établie, il resterait encore à prouver leur rôle pathogène.

C'est ici qu'il est nécessaire de rappeler quelles sont les obligations à remplir par la théorie parasitaire pour pouvoir expliquer les tumeurs : les tumeurs malignes bien entendu, puisque, à de rares exceptions près, ce sont les seules auxquelles on en fasse l'application ; et c'est là déjà un premier reproche à faire aux partisans de cette théorie, que de ne tenir aucun compte des formes de tumeurs, des séries pathologiques qu'elles constituent, des parentés évidentes qui existent entre elles et qui les relient les unes aux autres, hyperplasies de tissu, tumeurs bénignes, tumeurs malignes. Ce qui tient peut-être à ce fait que les plus ardents

(1) Sanfelice, *Centr. f. Bakt.*, 1895. — *Il Policlinico*. 1895. — *Ann. d'igiene sperimentale*, 1895.

(2) Maffucci et Sirleo, *Il Policlinico*, 1895.

(3) Nous en dirons autant des parasites complexes plus récemment décrits par Bra (Soc. de biol., 1898, et *Presse méd.*, 1899) et par J. Chevalier (*C. R.*, 1899.)

(4) Pianese, *Giorn. int. d. scienz. med.*, 1895. — *Zieglers Beiträge*, 1896. — Roncali, *Il Policlinico*, 1895. — Ajevoli. *Ibid.*

(5) Curtis, Soc. de biol., 1895, et *Ann. de l'Inst. Pasteur*. 1896.

défenseurs de l'origine parasitaire des tumeurs sont des bactériologistes ou des cliniciens et non des anatomo-pathologistes de profession, et que la plupart des arguments à leur opposer sont tirés de l'étude anatomique de ces néoplasies.

Pour les tumeurs malignes donc, nous avons précédemment assez insisté sur la constitution cellulaire spécifique du néoplasme et sur la démonstration de la migration cellulaire dans toutes les métastases pour admettre que toute explication qui n'en tient pas compte, tombe à faux. Les tumeurs sont constituées par la prolifération locale d'éléments de l'organisme, et toutes les néoplasies produites, soit par extension du foyer primitif, soit à distance par métastase, dérivent de ces éléments cellulaires proliférés; si ce processus est causé par des parasites, il faut donc admettre que ces parasites, non seulement n'affaiblissent pas les propriétés prolifératives et végétatives des cellules, comme nous le voyons habituellement dans toutes les infections où les parasites pénètrent à l'intérieur des cellules, mais au contraire les exagèrent, poussant ces éléments à proliférer, à émigrer, à repulluler, en somme se trouvent constamment agissants derrière le processus purement cellulaire qui seul se révèle à notre examen. Évidemment, il n'est pas actuellement permis de dire que le fait est impossible, qu'il ne saurait exister une forme de parasitisme remplissant ces conditions d'excitation élective de la prolifération de certains éléments cellulaires, mais nous n'en connaissons aucun exemple démontré et c'est vraiment peu de chose comme seule preuve, que ces corpuscules énigmatiques qui ressemblent si fort à des cellules altérées, à des fragments de cellules ou de noyaux.

Le parasitisme tel que nous le connaissons, n'explique donc pas la migration cellulaire, élément essentiel de la malignité, n'explique pas la facilité des greffes et des métastases, qui impliquent l'exaltation des propriétés végétatives cellulaires peu en rapport avec l'action nocive de parasites inclus; car nous croyons inutile d'insister sur la différence fondamentale qui existe entre les métastases infectieuses, formées de parasites et de leucocytes, qui dans leurs foyers secondaires se constituent aux dépens de ces mêmes leucocytes et des éléments locaux irrités et les métastases néoplasiques où les seuls éléments actifs, proliférants, sont les cellules venues du foyer initial. Cette importance de la migration des cellules néoplasiques dans la conception pathogénique des tumeurs malignes, nous montre qu'on ne saurait en ces cas admettre le raisonnement par analogie, des tumeurs des animaux à celles des végétaux, chez lesquels de semblables processus ne peuvent exister, et conclure comme le fait Metchnikoff, de la nature parasitaire des unes, à la nature également parasitaire des autres. Enfin, parmi les productions métastatiques, certaines, celles où la métastase reproduit non plus un tissu simple, comme dans le plus grand nombre des cancers, mais un tissu complexe, avec des groupements organiques, poils ou glandes, comme dans certains dermoïdes ovariens généralisés à la cavité péritonéale et dont nous avons

précédemment cité des exemples, nous paraissent absolument inconciliables avec la théorie parasitaire.

Autre fait, difficilement explicable par cette hypothèse : l'absence d'infection des tissus similaires. On peut à la rigueur concevoir un parasitisme borné à une seule variété de cellules; mais pourquoi toutes les cellules similaires ne sont-elles pas infectées de proche en proche et pourquoi la tumeur croît-elle moins par transformation des parties avoisinantes, ce qui est le fait constant dans toutes les néoplasies infectieuses connues, que par pullulation de ses propres éléments; par exemple, un épithéliome cutané se généralise, un noyau métastatique se forme à distance au voisinage d'un autre point de la peau et l'envahit, jamais on ne voit à son contact l'épiderme s'hypertrophier et ses cellules proliférer en néoplasme, mais au contraire elles sont refoulées et détruites par la compression exercée par le noyau métastatique à la constitution duquel elles ne prennent aucune part. Si pourtant, un parasite se propage dans les cellules épithéliales de la tumeur, pourquoi ne se propage-t-il pas également dans ces cellules de même nature, de même espèce, de même variété? Ou bien s'il faut admettre une préparation antérieure des cellules leur donnant toutes ces propriétés que le parasitisme n'explique pas, à quoi bon l'hypothèse parasitaire? Car même prouvée, elle n'est pas suffisante, il faut toujours en revenir à des actions cellulaires, à une mise en jeu de propriétés cellulaires, les parasites ou leurs produits de sécrétion n'intervenant que comme cause excitatrice, sans diriger en rien le processus; en sorte que ce qui paraît spécifique ce n'est pas la cause, c'est la fonction cellulaire mise en jeu.

Mais si l'hypothèse parasitaire ne nous paraît pas actuellement admissible pour l'ensemble des tumeurs, nous ne voudrions pas dire qu'elle ne puisse s'appliquer à certaines d'entre elles et que le groupe peu homogène qu'elles constituent ne renferme pas encore nombre de types qui devront être un jour rangés dans les néoplasies infectieuses ou parasitaires. Cela même est très probable; on peut penser que certaines des néoplasies actuellement étiquetées mycosis fongoïde par exemple, peut-être certains lymphadénomes (Delbet) ou tumeurs sarcomateuses se détacheront du groupe comme précédemment l'actinomycose. Mais si ces possibilités expliquent l'intervention de l'hypothèse parasitaire dans la pathogénie des tumeurs, cela n'autorise nullement sa généralisation à tout le groupe.

Autres théories pathogéniques. — Nous pourrons être plus bref sur les autres théories pathogéniques. Nous ne rappellerons pas ce que nous avons précédemment dit des diathèses, car s'il est facile d'incriminer une cause générale favorisante du développement des tumeurs, il est plus difficile d'en préciser la nature, le mode d'action, sous peine de sortir aussitôt des faits positifs et démontrés. D'ailleurs tout dans l'histoire des néoplasies implique l'influence prédominante d'une action locale. Cette influence locale serait-elle due au système nerveux? Quelques auteurs,

Marshall notamment, se rattachent encore à cette hypothèse, la croissance néoplasique tiendrait à l'absence de régulation nerveuse, les cellules des cancers n'étant pas en relation avec le système nerveux. Mais il faut bien avouer qu'aujourd'hui le rôle du système nerveux dans la prolifération cellulaire et dans l'édification des tissus paraît singulièrement restreint, tous les phénomènes du développement se passent hors de son influence et aucune des actions nerveuses connues ne paraît en relation avec une édification néoplasique quelconque.

Les cellules portent en elles-mêmes leur force régulatrice et se maintiennent les unes les autres conformément au plan d'organisation; aussi a-t-on pensé attribuer le développement des tumeurs à la cessation de cet antagonisme normal des cellules et des tissus ; d'après Thiersch, l'épithéliome se développe chez les gens âgés, parce que le tissu conjonctif plus précocement sénile est incapable d'arrêter la prolifération des épithéliums restés vivaces jusqu'à l'extrême vieillesse. Cette conception se retrouve diversement modifiée chez la plupart des auteurs allemands, même acceptée encore par Cohnheim, qui fait du défaut de résistance des tissus avoisinant une tumeur, la cause de sa malignité. Il est pourtant difficile de trouver là une explication du processus néoplasique et les objections sont trop faciles pour que nous croyions nécessaire d'insister sur l'insuffisance de ces hypothèses.

Klebs([1]), utilisant les résultats de l'examen histologique qui montre les cellules néoplasiques fréquemment pénétrées par des leucocytes, a cru y voir une sorte de conjugaison cellulaire, analogue à celle du spermatozoïde et de l'ovule et capable comme elle de donner naissance à des produits cellulaires doués d'une vitalité exceptionnelle. Ces idées acceptées par Hansemann([2]) et développées par Schleich([3]), sont certainement ingénieuses, mais manquent totalement de preuves; et si la présence des leucocytes dans les cellules est incontestable (fig. 41), leur rôle reste douteux; est-ce un processus phagocytaire, ces éléments s'attaquant aux cellules dégénérées ou même comme le pense Ruffer, à des parasites inclus; sont-ils au contraire absorbés et digérés par les cellules néoplasiques comme l'admet Hauser([4])? La question est douteuse, ces phénomènes paraissent d'importance secondaire, et se rencontrent d'ailleurs en dehors des lésions néoplasiques, aussi rien n'autorise à y chercher la cause même du processus.

Comment on peut comprendre les conditions du développement des tumeurs. — Il nous paraît plus instructif d'insister sur le rapport qui existe entre les modifications morphologiques et fonctionnelles des cellules et les variétés de tumeurs, leurs tendances extensives, leur propension à la malignité. Comme nous l'avons observé dans le développement du cancer de l'estomac aux dépens des adénomes de cet organe, et comme

([1]) *Loc. cit.*
([2]), ([3]), ([4]), *Loc. cit.*

l'ont admis Hauser, Beneke, etc., l'exaltation des fonctions végétatives semble proportionnelle à l'affaiblissement des fonctions spécifiques et ces modifications cellulaires morphologiques et fonctionnelles se rencontrent au degré près les mêmes dans les processus inflammatoires et surtout inflammatoires chroniques et dans les néoplasmes; au minimum dans les uns, au maximum dans les autres. Ce ne sont là, il est vrai, que des observations partielles, s'appliquant à certaines variétés de tumeurs, à certaines séries néoplasiques et dont les conclusions sont difficiles à généraliser. Mais nous sommes vraiment encore trop peu avancés en pareille matière d'histogenèse et de développement pour prétendre expliquer tous les cas et fournir des lois générales au développement des tumeurs; tandis qu'en s'en tenant à certains faits mieux observés ou plus facilement observés nous pouvons du moins obtenir quelques lueurs sur l'évolution du processus.

Autant qu'on les peut soupçonner, les conditions pathogéniques des néoplasies apparaissent très complexes, et semblent constituées à la fois par une action locale provocatrice et même productrice et par une influence générale complice, autorisant le développement. De cette dernière nous ne saurions dire plus que de la comparer à l'état de réceptivité pour les maladies infectieuses et parasitaires, état de réceptivité qui peut d'ailleurs fort bien s'allier avec l'idée que nous nous faisons aujourd'hui d'une diathèse, qui peut également soit se développer chez l'individu, soit lui être transmis par hérédité. Mais l'état de réceptivité existant, les causes locales surtout paraissent importantes.

C'est un phénomène bien remarquable en effet, que la circonscription étroite des néoplasies malignes à leur début, l'unité de leur siège initial, qui peut être posée en règle presque constante. Évidemment il existe des observations de cancers primitifs multiples, de sièges et de types différents; Frenkel[1] dans sa thèse en rapporte une quinzaine d'observations dues à Bard, Cornil, Netter, etc.; on peut y joindre les observations de Letulle, Abesser, Löhlein, Kaltenbach, Thiéry, Fontoynont, Milian[2]; nous en avons nous-même observé un cas typique, de cancer primitif des voies biliaires, coexistant avec un cancer également primitif développé dans l'estomac au pourtour d'un ulcère simple. Mais ce sont là des faits tout exceptionnels, des rencontres de hasard et qui n'atténuent en rien l'importance de l'unité de siège initial des cancers. Or, il n'est pas moins remarquable que dans les cas où le cancer se développe aux dépens de parties chroniquement enflammées, et quand ces inflammations chroniques siègent en des régions étendues, en des points multiples, cette circonscription exacte de la lésion cancéreuse initiale n'a plus la même constance, le début peut se faire simultanément dans des foyers multi-

(1) Frenkel, Thèse de Paris, 1894. — Bard, *Arch. gén. de méd.*, 1892.

(2) Letulle et Ombrédanne, Soc. anat., 1895. — Abesser, *Inaug. Diss.* Berlin, 1888. — Löhlein, *Deutsche med. Woch.*, 1889. — Kaltenbach, *Berliner klin. Woch.*, 1889. — Thiéry, Soc. anat., 1889. — Fontoynont, *Ibid.*, 1897. — Milian, *Ibid.* — Letulle, *Presse méd.*, 1897.

ples, à distance les uns des autres, le type du cancer restant toutefois le même dans ces divers foyers. Tel est le cas pour l'épithéliome développé aux dépens du lupus; sur un total de 90 cas de lupus compliqué d'épithéliome et réunis par Desbonnets([1]), huit fois le cancer débuta en deux ou plusieurs points de la surface lupique. Il en est de même pour les cancers développés chez les paraffineurs, les ramoneurs, les ouvriers en briquettes de houille, etc., tous malades dont les téguments sont chroniquement altérés en nombre de points à la fois et sur des surfaces étendues; chez eux l'épithéliome apparaît en des endroits multiples (Schimmelbush([2]), et cela se voit aussi pour les cancers consécutifs aux verrues, aux plaques séborrhéiques, aux lésions congénitales dermo-épidermiques et notamment dans la maladie de Kaposi, le *xeroderma pigmentosum*. S'il est plus difficile dans les cancers viscéraux de retrouver cette multiplicité de siège initial, en raison de l'époque tardive à laquelle se fait d'habitude la vérification anatomique, il existe néanmoins des formes morbides où le fait a pu être constaté et qui sont justement de celles où l'apparition de l'épithéliome est manifestement liée à l'évolution d'un processus inflammatoire antérieur, notamment pour le cancer avec cirrhose, dit adénome du foie, où les nodules épithéliomateux sont habituellement multiples, formés simultanément par transformation des cellules hépatiques et non issus par métastase d'un foyer initial. Nous avons également constaté le développement du cancer, en plusieurs points à la fois de la muqueuse gastrique, dans la transformation épithéliomateuse des polyadénomes en nappe de l'estomac. Ces exceptions à la loi générale de l'unité de siège des épithéliomes à leur début sont donc une preuve de plus de l'influence locale prépondérante dans le développement du cancer et bien probantes également en faveur de l'influence génératrice de l'irritation chronique antérieure.

Des considérations semblables sont applicables aux tumeurs bénignes, et de celles-ci sont surtout multiples celles qui se rapportent à des influences irritatives ou des troubles fonctionnels de régions étendues (papillomes, adénomes gastriques, lipomes, etc.), à des troubles du développement de parties similaires (nævi).

Toutefois si dans la grande majorité des cas le développement initial des tumeurs se fait aux dépens d'un territoire cellulaire circonscrit, nous ne saurions admettre avec Bard, qu'il débute par une seule cellule. A vrai dire, et sauf le cas des proliférations ovulaires, il paraît à peu près impossible de fournir un fait positif à l'appui de cette hypothèse, que contredit tout ce que nous savons sur les lésions initiales des tumeurs. En ce qui concerne les néoplasies bénignes, nous avons déjà insisté sur ce fait qu'elles étaient le plus souvent complexes, organoïdes, constituées par la prolifération simultanée d'éléments de nature différente, comme il

([1]) Desbonnets, Thèse de Paris, 1894.
([2]) Schimmelbush, Ueber multipler Auftreten primi Carcinom. *Archive für klin. Chir.*, 1889.

arrive dans certains papillomes ou adénomes dont la prolifération paraît si bien porter sur tous les tissus, qu'on demeure incertain dans quelle classe de tumeurs les ranger, et que dans leurs transformations malignes ils peuvent donner naissance à des productions de variétés différentes.

Même pour les néoplasies malignes où l'unité de constitution cellulaire semble de règle, il est des cas où l'on a vu le développement simultané de deux types épithéliaux trop différents l'un de l'autre pour qu'on puisse admettre une origine cellulaire unique et une différenciation par modifications ultérieures; telle cette observation de cancer de l'utérus rapportée par Limbeck([1]), mélange de cancer glandulaire à épithélium cylindrique et d'épithéliome pavimenteux avec globes épidermiques, éléidine dans les cellules, etc.; telle encore une observation de Ohloff([2]), cancer de la vésicule biliaire, partie cylindrique et partie pavimenteux. Mais même en dehors de ces faits exceptionnels il est facile de voir dans les tumeurs encore peu anciennes du tégument externe, des lèvres par exemple, la prolifération néoplasique intéresser tout un groupe de cellules épithéliales et la tumeur s'étendre par transformation progressive des cellules épithéliales avoisinantes, les prolongements interpapillaires devenant à la périphérie de plus en plus profonds pour végéter dans le tissu sous-jacent; tandis que si cette tumeur dérivait de la prolifération d'une cellule unique, les éléments voisins devraient être refoulés et étouffés, comme il arrive dans le développement d'un élément parasitaire, d'un kyste hydatique par exemple, ou même comme il arrive plus tard quand la tumeur dépassant son territoire initial envahit les régions plus distantes qui sont alors refoulées, détruites, mais non transformées. Il en est de même dans les cancers glandulaires, à l'estomac notamment, où l'on voit les glandes hypertrophiées présenter des modifications progressives de leur épithélium lors du passage du stade adénomateux au stade épithéliomateux, et cela souvent sur une partie plus ou moins grande de la zone d'accroissement de la tumeur (fig. 45). Seulement cette transformation des éléments épithéliaux glandulaires, en éléments cancéreux proliférants et envahissants s'opère sur un territoire plus ou moins restreint, et une fois que la tumeur a acquis un certain volume, l'envahissement se fait non plus par transformation, mais bien par substitution; à ce moment il devient en effet, impossible de décider si les cellules néoplasiques sont issues d'un germe unique, ou de la transformation d'un territoire cellulaire plus ou moins étendu, mais l'observation des étapes antérieures de leur évolution est absolument démonstrative.

Ce mode d'origine et de développement va bien avec l'hypothèse d'une modification irritative antérieure d'un territoire cellulaire dont les élé-

([1]) Limbeck, Zur Histologie des Carcinoms der portio-vaginalis uteri. *Prager med. Woch.*, 1886.

([2]) Ohloff, Ueber Epithelmetaplasie und Krebsbildung an der Schleimhaut von Gallenblase und Trachea. *Inaug. Diss.* Greifswald, 1891.

ments ont subi les mêmes influences et présentent simultanément la même évolution hyperplasique.

Les néoplasies se caractérisent donc par la circonscription locale de leur foyer originel et dans les seuls faits où l'on puisse relever des conditions étiologiques quelconques en rapport avec cette localisation, par l'existence antérieure d'une action locale, modification ou lésion de tissu; d'un processus morbide non destructeur, d'évolution lente, chronique, en évolution depuis un temps très long. Et il nous paraît nécessaire d'insister surtout sur les deux remarques suivantes; que ces modifications chroniques antérieures et préparatoires sont surtout reconnues fréquentes dans les néoplasies qui, comme celles du tégument externe, permettent une observation facile des stades initiaux du développement, et d'autre part, que ce sont là les seuls éléments étiologiques connus et prouvés par des faits, de la localisation des tumeurs.

Un examen plus approfondi montre, en outre, qu'il n'y a pas seulement relation chronologique, relation de succession entre l'inflammation chronique et le cancer consécutif, mais relation de formes, parenté directe, entre les éléments constitutifs de l'un et de l'autre; modification progressive de ces éléments en partant de la cellule normale morphologiquement et fonctionnellement, pour aboutir à la cellule atypique et infectante. Ce sont choses faciles à observer et d'étude surtout instructive dans un organe ni trop simple ni trop complexe, comme l'appareil glandulaire de l'estomac (fig. 42). Dans un estomac atteint d'inflammation chronique ancienne de la muqueuse, inflammation non destructive et telle qu'on en trouve constamment en rapport avec le développement des néoplasmes, la muqueuse présente comme modifications essentielles une réduction du nombre des glandes, une transformation de leurs épithéliums et des altérations inflammatoires variables du stroma, épaississement conjonctif, infiltration lymphoïde, vascularisation anormale, etc. Les lésions intéressantes sont surtout celles du revêtement glandulaire; ce qui frappe surtout, c'est la simplification des types cellulaires, soit uniformément muqueux, aussi bien dans la profondeur des culs-de-sac qu'au niveau des conduits excréteurs et à la surface, soit cylindrique simple à protoplasma uniformément coloré, soit prismatique bas à gros noyau et peu de protoplasma, apparences de cellules de revêtement indifférent et ne possédant plus aucun des caractères morphologiques si spéciaux, forme, granulations, réactions colorantes, des cellules pepsinifères, l'élément le plus hautement différencié de ces organes. Mais si ces glandes sont réduites de nombre, et simplifiées dans leur morphologie, comme dans leurs fonctions, certaines d'entre elles présentent une évidente tendance à la prolifération de leurs cellules, à la multiplication de leurs culs-de-sac, avec dilatations kystiques et végétations épithéliales à leur intérieur; ces lésions marquent le début d'une série d'altérations hyperplasiques que l'on peut qualifier d'évolution adénomateuse (Pilliet[1]). Ces mêmes

[1] PILLIET, Soc. anat., 1895.

glandes proliférées conservant cependant leur forme, leur membrane propre, mais allongées, avec leurs culs-de-sac multipliés, recourbés à leurs extrémités en sens divers à la manière des tubuli contorti du rein,



Fig. 12. — Évolution adénomateuse des glandes de l'estomac. (Grossissement : 9/1.)

En A, A' la muqueuse non épaissie présente les lésions d'une gastrite chronique avec épaississement des travées conjonctives interglandulaires, les glandes moins nombreuses ont multiplié leurs culs-de-sac profonds, ceux-ci sont contournés, impossibles à couper suivant leur longueur et apparaissent à un faible grossissement comme des cercles clairs en raison de la transformation muqueuse de leur épithélium. — B, l'hyperplasie des culs-de-sac glandulaires a amené un épaississement notable de la muqueuse sous forme d'une saillie hémisphérique (adénome plat). — C, la muqueuse hyperplasiée fait une saillie plus prononcée entraînant avec elle au centre de la tumeur une portion de la sous-muqueuse (D), avec ses vaisseaux nourriciers (adénome polypeux, polype muqueux de l'estomac). — E, tissu conjonctivo-vasculaire de la sous-muqueuse.

dilatées en kystes par places et souvent oblitérées à leur embouchure forment de véritables tumeurs, les adénomes, où les modifications cellulaires, la prolifération hypertrophique vont de pair avec la suppression fonctionnelle complète, marquée par cette oblitération des glandes à la

surface, ces dilatations kystiques, et bien en rapport avec les apparences de revêtement indifférent prises par les cellules. Ces modifications paraissent à peine plus accusées, quand l'altération progressant d'un



Fig. 45. — Transformation des adénomes en épithéliome et en carcinome, dans la zone d'envahissement d'un cancer de l'estomac. On peut suivre les étapes progressives de la lésion depuis la muqueuse avoisinante jusqu'au centre ulcéré du cancer. (Grosseur 9/1.)

A, muqueuse gastrique, non épaissie, mais atteinte d'inflammation chronique et dont les glandes présentent déjà l'évolution adénomateuse, marquée par le bourgeonnement de leurs culs-de-sac, et la transformation de leur épithélium devenu muqueux dans toute l'étendue de la glande. — B, B', zone adénomateuse. Les glandes présentent une hypertrophie considérable, leur revêtement restant du reste semblable à ce qu'il était dans le stade précédent et la prolifération cellulaire restant ordonnée suivant le type glandulaire, avec participation à peu près égale de tous les éléments constituants des glandes. — C, zone épithéliomateuse. Épithéliome typique. La prolifération cesse d'être ordonnée. Les cellules épithéliales seules continuent à multiplier, elles tapissent d'un revêtement régulier de cellules cylindriques, des cavités irrégulières, vestiges des cavités, des glandes hypertrophiées, dont les autres éléments dégénèrent. — D, épithéliome atypique (carcinome). Les cellules épithéliales proliférées, ont envahi les tissus voisins, ont franchi la musculaire muqueuse E, E' et se sont multipliées en amas irréguliers dans les espaces du tissu conjonctif sous-muqueux considérablement épaissi, par suite de la réaction irritative suscitée par l'émigration épithéliale. — F, vaisseaux sanguins de la sous-muqueuse. — G, G', couches musculaires de la paroi gastrique. — H, H', surface ulcérée du cancer.

degré (fig. 45), l'épithélium prolifère en dehors des culs-de sac, envahit les tissus interstitiels, les espaces lymphatiques, les vaisseaux sanguins

et devient infectant. La néoplasie maligne est ainsi formée, avec une morphologie cellulaire identique à celle de l'inflammation chronique, la disparition complète des éléments hautement différenciés, la suppression corrélative des propriétés fonctionnelles spécifiques et leur remplacement par une activité végétative excessive, qui se marque à l'examen par l'abondance des figures de division cellulaire, dans le néoplasme ainsi constitué. En fait, les types cellulaires de l'épithéliome de l'estomac, se retrouvent non dans l'épithélium glandulaire normal, mais dans les déviations pathologiques de cet épithélium, telles qu'elles se rencontrent dans les inflammations chroniques, et cette identité morphologique nous permet de supposer des propriétés sinon identiques, du moins ne différant que par leur intensité.

Sous l'influence de processus irritatifs longtemps prolongés, se produisent des modifications des épithéliums qui objectivement consistent dans une réduction du type cellulaire, la perte des apparences de différenciation fonctionnelle, et en même temps, si un grand nombre des éléments paraissent avoir succombé, ceux qui subsistent semblent en revanche surtout pourvus de propriétés végétatives énergiques. Il y a, en somme, diminution ou suppression des fonctions cellulaires normales et sorte d'accoutumance à des conditions de vie végétative et de lutte persistante contre des influences nocives répétées. On peut ainsi trouver une certaine analogie entre les conditions dans lesquelles se trouvent alors les cellules, la manière dont elles s'adaptent à de nouvelles conditions de vie et ce que nous savons des réactions biologiques des organismes inférieurs, infusoires ou bactéries([1]), soumis à des changements de milieu et qui commencent par succomber en grand nombre, tandis que les survivants acquièrent une vitalité nouvelle, repeuplent le liquide ensemencé, ou s'il s'agit de microbes inoculés dans les tissus deviennent capables d'entrer en lutte avec les éléments de l'organisme dans lequel ils ont été introduits. On peut donc penser que les cellules qui végètent et se reproduisent dans ces conditions anormales acquièrent lentement, graduellement des propriétés nouvelles de vitalité, de prolificité, et tendent à s'isoler du reste de l'organisme dont elles souffrent et ne bénéficient pas, à s'isoler d'autant mieux qu'elles descendent originellement de cellules indépendantes et que toute cellule porte en elle héréditairement à des degrés divers les propriétés et les tendances de l'organisme entier.

En d'autres termes, on peut retrouver dans ce processus comme une sorte de *sélection pathologique*, qui amène la formation de races cellulaires nouvelles, autonomes et indépendantes, et cela avec toutes les contingences, les éventualités hasardeuses d'une opération complexe et de longue durée, ne réussissant que dans un petit nombre de cas, après beaucoup de temps, moyennant de multiples conditions favorables, et

([1]) Haffkine, Recherches sur l'adaptation au milieu chez les infusoires et les bactéries. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1890.

selon celles-ci, plus ou moins efficace, même plus ou moins rapide; tout comme on observe dans la production artificielle de races animales ou végétales, par sélection.

Ces modifications cellulaires se produisent avec des degrés divers, des gradations successives, partant des réactions simples de l'hyperplasie inflammatoire ou compensatrice, passant par l'hypertrophie adénomateuse, pour aboutir à l'épithéliome infectant et atypique, à une infection cellulaire autochtone, produite par ces éléments néoformés; ce processus restant comparable dans tous ses stades aux infections microbiennes exogènes, qui produisent selon le degré de virulence des microbes (représenté ici par l'activité végétative des cellules) des lésions variant de l'abcès local à l'infection purulente généralisée. L'infection cellulaire, l'extension et la migration des cellules dépendent-elles seulement de leurs propriétés végétatives et prolifératives, ne faut-il pas tenir compte également des autres éléments de l'organisme et particulièrement de ceux qui à l'état normal interviennent contre les corps étrangers et les parasites microbiens, tels que les leucocytes et autres phagocytes : c'est là un point indécis, mais qui certainement mérite considération.

Nous ne saurions toutefois prétendre, que ces déductions, que nous tirons de l'observation de certains épithéliomes et notamment d'épithéliomes développés aux dépens d'inflammations chroniques antérieures, soient applicables à toutes les tumeurs, ni même à toutes les néoplasies épithéliales malignes. Il nous paraît seulement que ces processus de prolifération néoplasique et de migration cellulaire sont la manifestation de propriétés générales dont sont capables toutes les cellules de l'organisme dans certaines circonstances, un mode de leurs réactions à un certain degré d'excitation ou d'irritation; et si dans un grand nombre de cas nous pouvons comprendre de la manière susdite la mise en jeu de ces propriétés cellulaires, nous devons admettre que d'autres influences actuellement non connues peuvent avoir les mêmes effets. Au surplus, en employant ces termes : irritation chronique, inflammation chronique, nous sommes restés dans le vague à dessein, supposant ainsi des actions multiples et complexes, irritants et excitants internes ou externes, poisons endogènes ou exogènes, entraves fonctionnelles, etc. ; telles que nous en pouvons admettre dans les conditions précédemment énumérées, non seulement d'inflammation chronique, mais aussi d'hétérotopie cellulaire. Rien n'empêche d'admettre également des actions parasitaires, bactériennes ou autres, ou des produits de sécrétion cellulaires ou parasitaires, d'autant plus vraisemblables que nous reconnaissons à ces agents la propriété d'édifier des néoplasies temporaires de tout point semblables aux tumeurs les plus authentiques (condylomes et végétations vénériennes); et cela ne fait que multiplier ces causes que nous supposons très nombreuses.

En somme, les tumeurs nous paraissent l'expression à ses degrés divers d'un mode réactionnel des éléments cellulaires, variété des états

inflammatoires, et relevant comme eux de causes multiples, peut-être non spécifiques.

CHAPITRE VI

TYPES ANATOMIQUES DES TUMEURS

I. Néoplasies d'origine épithéliale.

A. *Dérivant des surfaces de revêtement cutanés et muqueux.*

I. A épithélium pavimenteux stratifié.
1° Hyperplasies inflammatoires : Papillomes.
2° Malformations et troubles de développement : Kystes dermoïdes, mucoïdes, nœvi.
3° Néoplasies : Épithéliomes pavimenteux lobulé, tubulé, atypique.

II. A épithélium cylindrique.
1° Hyperplasies : Papillomes.
2° Malformations : Kystes mucoïdes.
3° Néoplasies : Épithéliomes cylindrique, polyédrique, atypique.

III. Pavimenteux simple ou endothélial.

B. *Dérivant des épithéliums glandulaires et des parenchymes épithéliaux.*

1° Glandes annexes du tégument externe.
Mamelle. . . . . . .
Glandes sébacées. . .
Glandes sudoripares. .
} Adénomes. Épithéliomes typiques et atypiques.

2° Glandes muqueuses et annexes des revêtements muqueux.
Glandes gastriques. . .
Glandes intestinales. .
Glandes utérines, etc.
} Polyadénomes et hyperplasies. Épithéliomes typiques et atypiques,

3° Glandes viscérales et parenchymes épithéliaux.
Foie. . { Hyperplasies. { Évolution nodulaire. Polyadénomes. { Hépatiques. Biliaires.
Foie. . { Néoplasies. — Épithéliome. . { Trabéculaire. Prismatique. Atypique.

Rein. . . . .
Pancréas. . . . . . .
Ovaires. . . . . . .
Capsules surrénales. .
Corps thyroïde, etc. .
} Adénomes et épithéliomes.

Variétés macroscopiques et structure des épithéliomes.
Le stroma des tumeurs.
Dégénérescences et processus infectieux.

II. Néoplasies développées aux dépens des tissus conjonctivo-vasculaires.

A. *États hyperplasiques. — Malformations et hétérotopies. — Tumeurs typiques.*

Fibrome.
Myxome.
Lipome.
Chondrome.

Ostéome.
Myome lisse.
Lymphome.
Angiomes sanguins et lymphatiques.
Endothéliome.

B. *Néoplasies vraies. — Tumeurs métatypiques et atypiques. — Sarcomes.*
Variétés des sarcomes.

1° Formes atypiques : Sarcomes à cellules rondes, fusiformes, géantes. Sarcome mélanique. Chlorome.

2° Formes typiques et métatypiques des sarcomes.
Sarcome endothélial.
— fibromateux.
— lipomateux.
— myxomateux.
— chondromateux.
— ostéomateux.
— lymphatique { leucocythémie. / lymphosarcome.
— myomateux (?).

III. Néoplasies développées aux dépens des tissus musculaire strié et nerveux.
Rhabdomyome.
Névromes. Gliome.

IV. Tumeurs a tissus complexes.
Tumeurs parasitaires et tumeurs embryonnaires.

I. — NÉOPLASIES D'ORIGINE ÉPITHÉLIALE

Suivant la classification que nous avons adoptée, nous devons étudier comme néoplasies épithéliales toutes celles qui se développent aux dépens des organes épithéliaux, quelle que soit du reste la participation du tissu conjonctif et des vaisseaux à leur constitution. Cette réserve s'applique plus particulièrement aux lésions hyperplasiques où le processus néoplasique n'est pas encore complètement individualisé.

Mais, avant d'entrer dans la description de chaque variété, il est tout d'abord nécessaire de bien préciser le sens des termes employés, chacun et même les plus usuels étant le plus souvent pris dans un sens différent par les différents auteurs.

Parmi les états hyperplasiques qui confinent aux inflammations et se confondent souvent avec elles, deux, les *papillomes* et les *adénomes*, appartiennent aux néoplasies épithéliales. Pour nous, ces termes s'appliquent exclusivement à des néoplasies, bénignes, locales; dans le *papillome*, il y a exagération de la disposition papillaire du tégument, avec des altérations cellulaires diverses, mais sans pénétration de bourgeons épithéliaux dans le derme ou les espaces lymphatiques, sans infection cellulaire épithéliale; si celle-ci existe, le stade papillome est dépassé et la tumeur mérite un autre nom, épithéliome papillaire ou papillomateux par exemple.

De même l'*adénome* est une hyperplasie glandulaire, sans que ce

soient nécessairement des éléments identiques à ceux d'une glande normale qui le constituent, ainsi que le voudraient Cornil et Ranvier; le plus souvent, au contraire, les cellules des adénomes ont perdu tout ou partie de leurs propriétés et de leur morphologie normales, mais la forme glandulaire diversement modifiée persiste, et s'il est difficile de préciser si la conservation de la membrane propre glandulaire est constante dans les adénomes [1], du moins dès que les cellules prolifèrent librement en dehors de la couche glandulaire normale, dans les espaces conjonctifs, le stade d'adénome est dépassé, la lésion devient un épithéliome. Donc papillome et adénome représentent des néoplasies bénignes par définition, ou, si l'on aime mieux, des stades bénins du processus néoplasique.

Toutes les lésions épithéliales malignes, infectantes, sont des *épithéliomes*, et tous les épithéliomes sont des néoplasies malignes. Ce que l'on a décrit comme épithéliomes bénins (*epithelioma contagiosum*, épithéliome calcifié, par exemple) représente des néoplasies inflammatoires ou des résidus hétérotopiques par malformation, qui doivent prendre une autre place dans la classification. Le terme épithéliome est du reste le plus usuellement adopté en France; avec la désignation de l'épithélium originel, et les qualificatifs employés par Malassez et ses élèves, on peut aisément classer toutes les variétés :

L'*épithéliome typique* pour les néoplasies conservant la morphologie du tissu dont elles dérivent; tubes tapissés d'épithélium cylindrique pour les épithéliomes dérivant des glandes intestinales, par exemple; travées épithéliomateuses dans l'épithéliome trabéculaire du foie, etc., cette forme typique se rencontrant non seulement dans l'organe primitivement atteint, mais encore dans les métastases ganglionnaires ou viscérales.

L'*épithéliome métatypique*, où la forme et le groupement cellulaires sont encore d'un épithélium, mais ne correspondent plus à la morphologie du tissu normal originel, comme il arrive pour la plupart des cellules modifiées par le processus inflammatoire chronique, tel est le cas des épithéliomes pavimenteux des bronches et du poumon.

Enfin l'*épithéliome atypique* pour les néoplasies épithéliales dont la morphologie cellulaire ne correspond plus à aucun type normal quelconque. Dans ce dernier cas, il n'y a pas seulement modification des formes cellulaires, il y a également perturbation plus ou moins complète des rapports que les cellules épithéliales affectent les unes avec les autres; il y a tendance à l'infiltration, à la dissociation des éléments conjonctifs par des cellules qui ne possèdent plus leurs propriétés d'adhé-

[1] Les opinions des auteurs varient à ce sujet; nous l'avons trouvée reconnaissable dans les adénomes de l'estomac, et manquant dans les adénomes sébacés. Langhans (*Beiträge zur path. hist. der weiblichen Brustdrüse* : *Virchow's Arch.*, LVIII) admet son existence dans les adénomes du sein et du testicule. Dreyfuss, au contraire (*Virchow's Arch.*, CXIII), la déclare exceptionnelle. Pour Lubarsch (*Ergebnisse, etc.*), elle est souvent difficile à démontrer et il l'a vue détruite dans les adénomes de l'intestin.

sion normales (1) mais s'accumulent, libres dans des sortes de cavités ou d'alvéoles, interstices conjonctifs dont les parois représentent le tissu préexistant de la région envahie, plus ou moins modifié par la réaction inflammatoire que suscite l'invasion épithéliale. C'est l'épithéliome diffus, infiltré, généralement aussi appelé *carcinome*. La dénomination d'épithéliome atypique nous paraît bien préférable et remplace avantageusement ce terme de carcinome trop différemment employé par les uns et par les autres pour qu'il n'y ait pas utilité à s'en passer. Pour une bonne part, en effet, les discussions sur l'origine épithéliale du carcinome ont reposé sur un malentendu causé par l'emploi variable de ce terme. Appliqué par les auteurs allemands à toutes les néoplasies malignes que nous considérons comme d'origine épithéliale, il restait en France restreint à celles qui, suivant la définition de Cornil et Ranvier, sont composées « d'un stroma fibreux, limitant des alvéoles qui forment par leur communication un système caverneux; ces alvéoles sont remplis de cellules libres, les unes par rapport aux autres, dans un liquide plus ou moins abondant ». De celles-là seules restait à établir nettement l'origine; tandis que depuis les travaux de Robin (2), de Verneuil (3) avant Thiersch (4), de Cornil (5) avant Waldeyer (6), l'origine épithéliale de toutes les autres était définitivement acceptée. Et si Malassez (7) a bien montré l'importance respective du stroma et des cellules et la possibilité pour tous les épithéliomes en prolifération atypique de se présenter ainsi infiltrés dans un stroma conjonctif, il y a aussi des néoplasies d'origine conjonctive qui peuvent présenter une semblable apparence, et c'est pourquoi Monod et Arthaud (8), Coyne (9), appellent carcinome des tumeurs qu'ils considèrent comme formées par prolifération endothéliale.

Enfin le qualificatif le plus important pour chaque variété de tumeur épithéliale doit être tiré de l'épithélium normal dont elle dérive. Autant d'épithéliums normaux, autant de dérivés néoplasiques possibles.

Ce qui nous entraînerait, pour être complet, à décrire les altérations hyperplasiques et néoplasiques de tous les tissus et organes épithéliaux, si, pour ne pas outrepasser les limites de notre cadre, nous ne devions nous borner à une revue des formes les plus caractéristiques. D'ailleurs

(1) Par suite de ces modifications, il y a disparition du ciment intercellulaire, les cellules proliférées ne se laissent pas imprégner par les solutions de sels d'argent, et c'est en raison de ce caractère négatif que Ranvier crut pouvoir nier l'origine épithéliale du carcinome et en attribuer l'origine au tissu conjonctif (Ranvier, *Étude du carcinome à l'aide de l'imprégnation d'argent. Arch. de physiologie*, 1868).

(2) Robin, Soc. de biol., 1853-1854-1855. — *Gaz. des hôp.*, 1852-1856.

(3) Verneuil, *Arch. gén. de méd.*, 1854.

(4) Thiersch, Das Epithelialkrebs. Leipzig, 1865.

(5) Cornil, Développement histol. des tumeurs épithéliales. *Journal de l'anat.*, 1865. — Du cancer et de ses caractères anatomiques. *Mém. de l'Acad. de méd.*, 1865.

(6) Waldeyer, *Virchow's Arch.*, 1867-1868.

(7) Malassez, *Arch. de phys.*, 1876.

(8) Monod et Arthaud, *Revue de chir.*, 1887.

(9) Coyne, Anatomie pathologique.

il existe entre les dérivés néoplasiques les mêmes parentés qu'entre les types normaux, et d'autre part les modifications inflammatoires des cellules tendent pour un bon nombre à effacer les caractères de différenciation fonctionnelle et permettent plus facilement les groupements d'ensemble.

Nous pouvons ainsi répartir les néoplasies épithéliales suivant la classification même des tissus épithéliaux :

A. Néoplasies dérivant des épithéliums de revêtement de surfaces ou de cavités : *a*, de type pavimenteux stratifié; *b*, de type cylindrique; *c*, pavimenteux simple ou endothélial.

B. Des épithéliums glandulaires : *a*, glandes annexées aux surfaces de revêtement ; *b*, glandes viscérales et parenchymes épithéliaux à différenciation fonctionnelle plus ou moins complète.

En étudiant successivement pour chacun de ces tissus :

1° Les hyperplasies inflammatoires ou fonctionnelles;

2° Les malformations et troubles du développement ;

3° Les néoplasies vraies, les épithéliomes.

A. **Les revêtements cutanés et muqueux** qui tapissent la surface externe de l'organisme, les conduits digestif, respiratoire, génito-urinaire, etc., fournissent des néoplasies épithéliales et par leur épithélium de surface, et par les appareils glandulaires ou folliculaires y annexés. Ils nous présentent des altérations *hyperplasiques*, presque toutes manifestement inflammatoires ou irritatives ; des *troubles d'évolution* ou *hétérétopies* de développement; enfin des *néoplasies malignes*. Nous en signalerons seulement les plus importantes.

I. **Revêtements cutanés et muqueux à épithélium pavimenteux stratifié.** — 1° Hyperplasies inflammatoires. — Toutes les inflammations chroniques du revêtement cutané peuvent déterminer des hypergenèses épithéliales ; on en voit ainsi au voisinage de vieux ulcères, où toutes les couches épidermiques sont simplement épaissies, sans autres modifications de structure ; il ne faut pas d'ailleurs considérer comme altérations hyperplasiques toutes les accumulations d'épiderme corné, telles que les cors, les cornes cutanées, les productions exubérantes de l'ichtyose hystrix, où il s'agit plutôt de troubles du processus de kératinisation, ou d'une adhérence anormale des cellules kératinisées, que d'une véritable hypergenèse.

Papillomes cutanés. — Les formes inflammatoires hyperplasiques les plus proches du processus néoplasique sont les papillomes, qui se présentent, soit en tumeurs circonscrites, en rapport avec l'action plus ou moins spécifique de parasites, comme les verrues, les papillomes syphilitiques, soit en épaississements de surface, irréguliers et diffus, déterminés par des irritations chroniques répétées, et le plus souvent banales. Quelle que soit sa forme macroscopique et son apparence clinique, la

lésion consiste essentiellement dans un épaississement de toutes les couches de la peau, avec exagération de la disposition papillaire normale ; il y a donc à la fois hyperplasie de l'épiderme, dont toutes les couches épithéliales sont accrues, et hyperplasie du derme, avec développement corrélatif des appareils vasculaires des papilles. C'est donc une hyperplasie complexe, épithéliale et conjonctive. La réaction inflammatoire se marque par l'abondance de la diapédèse autour des vaisseaux des papilles hypertrophiées ; quant au revêtement épithélial, s'il est accru d'épaisseur, il présente néanmoins des couches normales, et ses cellules subissent également le processus normal de kératinisation. Telles sont les végétations vénériennes des organes génitaux (fig. 44), hyperplasies temporaires, ne dégénérant jamais, et présentant au complet tous les caractères des papillomes bénins.

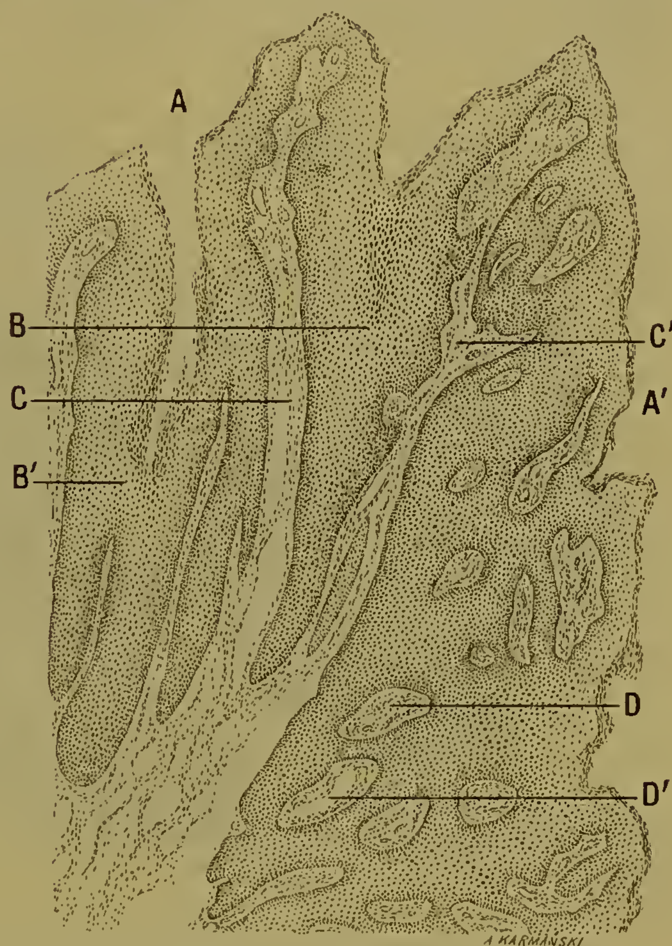


Fig. 44. — Papillome vénérien de la région anale. — Hyperplasie typique, épithéliale et conjonctive avec exagération de la forme papillaire normale.

A, A', surface de la tumeur. Le tissu épithélial hyperplasié subit tout à la surface la dégénérescence cornée. — B, B', prolongements épithéliaux interpapillaires, énormément hypertrophiés. — C, C', tissu conjonctivo-vasculaire des papilles également hypertrophié. — D, D', les mêmes coupées en travers. (Grossissement 25/1.)

Il arrive aussi qu'en raison même de l'épaississement de la couche épithéliale le processus de kératinisation puisse être troublé dans son évolution. Les cellules situées au fond des dépressions interpapillaires ne peuvent pas toujours desquamer, une fois leur évolution cornée terminée ; elles s'accumulent les unes contre les autres en lamelles aplaties et forment par leur agglomération des globes cornés de cellules tassées concentriquement comme les écailles d'un oignon et qui restent inclus au milieu du tissu épithélial proliféré. Ce sont là des globes épidermiques [1] sem-

[1] Suchard. Examen de deux papillomes cornés de la peau. Soc. anat., 1888.

blables comme constitution à ceux des épithéliomes et qui pourtant ne donnent aucune signification maligne à ces papillomes : ce qu'explique bien leur mode de formation.

Des anomalies plus prononcées dans le processus de kératinisation se rencontrent encore dans d'autres formes d'inflammation chronique des téguments ; dans le *molluscum contagiosum* [1] (fig. 45) notamment et



Fig. 45. — Acné varioliforme (Un lobule d'une tumeur d').

A, A', cellules d'apparence coccidienne montrant encore pour quelques-unes d'entre elles des traces de noyau colorable, qui permet de les considérer comme la transformation évolutive des cellules épidermiques qui, en B, B', forment une couche granuleuse, avec d'abondantes granulations d'éléidine, et en C, C' présentent leur couche génératrice en contact avec le derme. (Grossissement 150/1.)

aussi dans les affections étudiées par Darier sous le nom de psorospermoses cutanées et dont nous avons précédemment décrit les altérations cellulaires.

(1) Bien que le *molluscum contagiosum* ou acné varioliforme, en raison de ses propriétés contagieuses (Vidal, Haab, Pick), paraisse bien une affection parasitaire, il ne semble pas que l'on puisse considérer comme parasites les apparences présentées par les cellules de ses portions dégénérées, ainsi que le démontre la figure ci-dessus. Virchow le premier a comparé les cellules du molluscum aux coccidies du foie de lapin (*Berliner klin. Woch.*, 1865), mais c'est surtout Neisser qui a soutenu l'hypothèse de leur nature parasitaire (*Monatsch. für prakt. Derm.*, 1882. *Viertelj. f. Derm. und Syph.*, 15), ainsi que Touton (Quatrième Congrès de Derm. allem.) et Pfeiffer (*Die Protozoen, etc.*). Cette hypothèse a été combattue et réfutée par Petersen (*Centr. f. Bakt.*, XIV), Török et Tommasoli (*Rif. med.*, 1889), Unna (*Histopath. der Haut*, 1894).

Papillomes des muqueuses. — Parallèlement on trouve au niveau des muqueuses tapissées d'un épithélium pavimenteux stratifié, et qui ne diffèrent de la peau que par l'absence du processus de kératinisation à leur surface, des altérations papillomateuses semblables et se présentant également, soit sous forme de tumeurs circonscrites, soit en épaississements irréguliers de surfaces étendues atteintes d'inflammation chronique, notamment dans les leucoplasies buccale et vulvo-vaginale. Là encore nous retrouvons l'exagération de la disposition papillaire, d'où formation de végétations conjonctivo-vasculaires coiffées d'une épaisse couche épithéliale, avec infiltration diapédétique et épaississement scléreux du chorion muqueux (cirrhose de la muqueuse buccale ; Debove), formation de fissures par suite de la kératinisation profonde qui disjoint les masses épithéliales proliférées (Pilliet) [1] et aussi disposition en globes épidermiques des cellules kératinisées dans la profondeur des plis inter-papillaires (Marfan). Ces formes de papillomes diffus avec perturbation profonde de l'évolution épithéliale se relient par transition insensible avec une déviation épithéliomateuse maligne qui semble n'être qu'un degré plus avancé du même processus.

Kystes épidermiques (*hétérotopies traumatiques*). — A côté des hyperplasies inflammatoires, il convient de mentionner les tumeurs qui résultent de l'inclusion dans la profondeur des tissus de fragments d'épiderme détachés par un traumatisme. Ce sont des néoplasies bénignes, où la formation de tumeur résulte simplement de l'hétérotopie, du déplacement de cellules qui ne peuvent suivre leur évolution normale, mais continuent à végéter, à se multiplier en constituant une paroi kystique souvent incomplète et appliquée sur un bloc de cellules desquamées et dégénérées. Ces faits, dont la pathogénie est définitivement élucidée depuis les travaux de Masse, de Kauffmann, nous permettent de mieux comprendre l'évolution néoplasique des hétérotopies cellulaires dont l'origine se trouve dans une anomalie de formation embryonnaire ou fœtale.

2° Malformations et troubles de développement. — *Kystes dermoïdes.* — Ils peuvent être sous-cutanés, ou profonds, selon la malformation qui leur a donné naissance. Ce qui les caractérise et les différencie des kystes précédents, c'est que toutes les couches de la peau ont participé à leur formation et qu'ils ne sont pas seulement constitués par un revêtement épidermique entouré d'une couche conjonctive adventice, mais présentent, outre une couche épidermique continue tapissant toute la surface du kyste, une structure plus complète, en un point tout au moins de la paroi, une couche dermique avec papilles vasculaires, des follicules pileux et des glandes, contribuant avec la desquamation épithéliale à l'élaboration du contenu du kyste, lamelles épidermiques, graisse et poils.

(1) Pilliet et Riche, Psoriaris lingual récidivant. *Bull. de la Soc. anat.*, 1896.

Les *kystes mucoïdes* résultent, soit d'hétérotopies semblables faites aux dépens de revêtements muqueux, soit et plus souvent de la persistance partielle d'organes ou de conduits embryonnaires à revêtement épithélial.

Nævi. — Enfin tout un groupe de malformations du tégument constituent des hyperplasies de tissu à mettre à côté des précédentes. Le tissu épithélial n'y est pas seul en cause, mais constitue néanmoins un élément important de ces formations, notamment dans les nævi papillomateux, dont la structure est assez semblable à celle des papillomes précédemment décrits. Pour la plupart, en outre de l'épaississement de la couche des papilles et de leur revêtement épithélial, ces nævi présentent des amas cellulaires dermiques ou sous-dermiques dont la nature est encore controversée, considérés comme éléments épithéliaux par Malherbe[1], Unna[2], conjonctifs ou endothéliaux pour d'autres. Nous n'avons pas du reste à nous étendre sur ces sortes de malformations que nous retrouverons et devrons également citer à l'étude des adénomes, comme aussi des néoplasies conjonctives et vasculaires et qui nous intéressent surtout

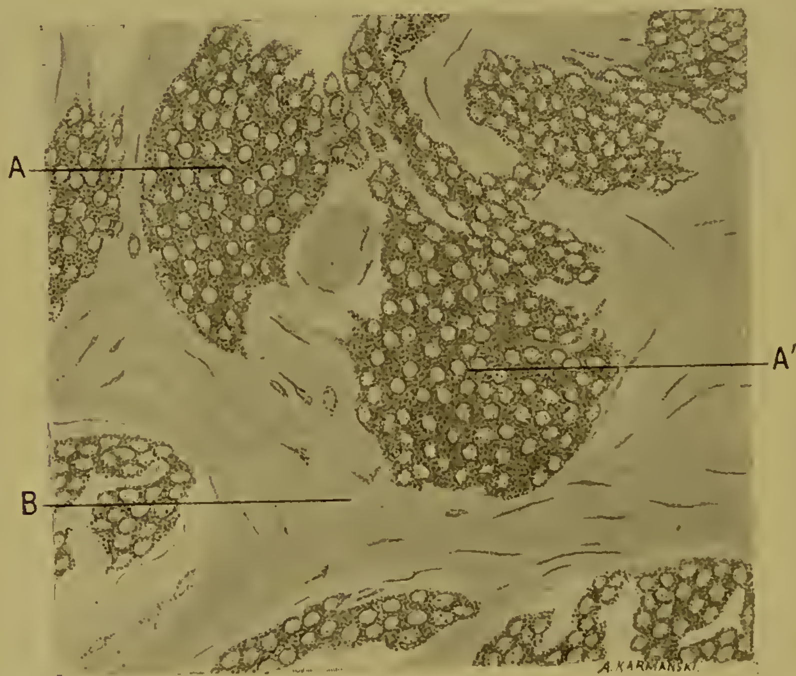


Fig. 46. — Épithéliome calcifié. (Coupe après décalcification.)

A, A', lobules épithéliaux, formés de cellules polyédriques à noyau rond, protoplasma grenu et fibrillaire ; dégénérées et difficilement colorables ; et contenus dans une gangue conjonctive fibreuse B, B'. (Grossissement 200/1.)

en ce que le processus néoplasique, simplement ébauché le plus souvent, peut parfois aboutir à une évolution épithéliomateuse maligne.

(1) Malherbe, Thèse de Filaudeau. Paris, 1893.
(2) Unna, Naevi und Naevicarcinom. *Berliner klin. Wochen.*, 1893.

Nous rangerons également dans les hétérotopies d'origine congénitale les petites tumeurs décrites par Malherbe ([1]) et ses élèves sous le nom d'*épithéliome calcifié* (fig. 46) des glandes sébacées. Elles sont formées de cellules épithéliales infiltrées de sels calcaires et agglomérées en lobules dans un stroma conjonctif. Ces lésions ne rappellent en rien la structure et l'évolution des éléments sébacés et se rencontrent dans les régions habituelles des malformations de développement ([2]).

5° Néoplasies. — Épithéliomes. — Dans toutes les lésions précédemment énumérées, si la formation épithéliale paraît mériter la première place et justifie ainsi le classement que nous avons adopté, il s'agit néanmoins d'hyperplasies complexes. Au stade néoplasique, l'épithélium seul paraît végéter primitivement, et les modifications des autres tissus intéressés sont manifestement secondaires, comme le prouvent le mode d'extension du néoplasme et les phénomènes de prolifération karyokinétique dont les cellules épithéliales sont presque exclusivement le siège.

Deux formes principales d'épithéliome se développent aux dépens des revêtements à *épithélium pavimenteux stratifié* : l'*épithéliome pavimenteux lobulé* et l'*épithéliome pavimenteux tubulé*. Tous deux représentent, en somme, l'exagération de la disposition papillomateuse, qui elle-même est, comme nous l'avons vu, la conséquence de la structure papillaire normale. Les différences viennent surtout de l'exubérance de la prolifération cellulaire épithéliale à laquelle ne correspond plus une hypergenèse conjonctivo-vasculaire corrélatrice ; aussi les masses épithéliales proliférées pénètrent en végétant dans les tissus sous-jacents sous forme de boyaux pleins, contournés et anastomosés, et il en résulte une perturbation complète de la disposition des cellules et du sens de leurs divisions : d'où cette *désorientation* de la *cytodiérèse* dans laquelle Fabre-Domergue a voulu voir la cause même du processus, tandis qu'elle en est simplement une conséquence.

L'*épithéliome lobulé* (fig. 47), souvent désigné en clinique sous le nom de cancroïde, se présente sous forme de masses cellulaires pleines, arrondies, bourgeonnantes, poussant des prolongements dans les interstices conjonctifs, tout en formant une masse cohérente et friable. Dans sa forme la plus typique d'*épithéliome malpighien*, il reproduit exactement la morphologie et subit la même évolution que l'épiderme normal. Les cellules plus grandes, véritablement hypertrophiées, avec leurs pointes et filaments exoplastiques très nets dans la couche muqueuse, se chargent d'éléidine et subissent la transformation cornée. On retrouve toutes les couches de l'épiderme dans leur ordre habituel ; seulement, comme l'évolution cornée se produit au milieu de masses épithéliales, non plus étalées en surface, ainsi qu'à l'état normal, mais bourgeonnant dans la profondeur, elle aboutit, par suite du tassement des cellules, à la production de globes

([1]) Malherbe, Soc. anat., 1880. *Arch. de phys.*, 1881. *Arch. gén. de méd.*, 1885.
([2]) Braquehaye et Sourdille, Soc. anat., 1894, et *Tribune méd.*

épidermiques, inclus au milieu du tissu. Ce sont des lamelles cornées, pressées en couches concentriques à la manière des écailles d'un oignon, et avec parfois une masse granuleuse au centre. Ces figures si caractéristiques de cette variété d'épithéliome, et dont il est aisé par un examen attentif de préciser l'origine et le mode de formation ([1]), ont pourtant été prises pour des coccidies parasitaires (Vincent, Hache). Les bourgeons



Fig. 47. — Épithéliome pavimenteux lobulé de la langue.

A, A′, A″, couche épithéliale superficielle en prolifération néoplasique; marquée par l'épaisseur anormale des assises cellulaires et l'irrégularité des bourgeons qu'elles poussent dans la profondeur. Les cellules subissent à la surface la transformation cornée et également dans l'épaisseur même de la couche épithéliale, où les cellules dégénérées s'agglomèrent en petits globes épidermiques B, B′, B″. — C, C′, C″, bourgeons épithéliomateux profonds, dont les cellules, en prolifération à la périphérie, subissent au centre la dégénération cornée, avec tassement et enroulement des cellules à la manière des écailles d'un bulbe d'oignon, représentant des globes épidermiques typiques. — D, D′, tissu conjonctif infiltré de cellules migratrices. — E, E′, fibres musculaires striées en voie de dégénérescence. (Grossissement 55/1.)

épithéliaux végètent ainsi dans les tissus, en conservant toujours leurs caractères de cellules malpighiennes hypertrophiques et subissant leur évolution cornée quelle que soit la région où elles se trouvent. Et dans les cas, rares pour cette forme d'épithéliome, où se produit une généralisation

([1]) Brault, Note sur les modifications des cellules dans les épithéliomes d'origine ectodermique. Soc. anat., 1894, et *Presse méd.*, 1894.

par voie vasculaire, on peut ainsi trouver dans les viscères profonds de vrais nodules d'épiderme au milieu des cellules parenchymateuses.

Souvent les cellules cornées forment simplement des amas irréguliers au centre des lobules; d'ailleurs il est fréquent, et cela nous montre bien que dans ce processus les cellules épithéliales sont profondément altérées dans leurs propriétés fonctionnelles, il est fréquent de voir le processus de kératinisation s'effectuer de façon anormale, les couches habituelles de l'épiderme ne se reconnaissent plus, ou bien la transformation cornée s'effectue sans ordre; même elle peut manquer, ou se trouver remplacée par une sorte de dégénérescence muqueuse ou colloïde ([1]).

Les épithéliomes pavimenteux lobulés ne se développent pas seulement aux dépens des revêtements d'origine ectodermique; tous les épithéliums pavimenteux peuvent leur donner naissance et présenter les formations cornées et les globes épidermiques les plus nets. On peut d'ailleurs, comme nous le verrons, rencontrer des formations analogues, développées aux dépens d'autres épithéliums modifiés par une inflammation chronique antérieure.

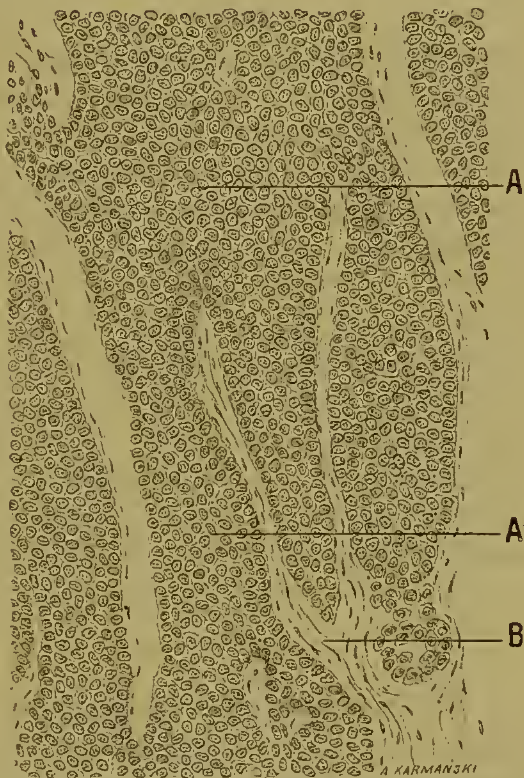


Fig. 48. — Épithéliome pavimenteux tubulé du col de l'utérus.

A, cordons épithéliaux formés de cellules polyédriques tassées, au centre; de cellules prismatiques sur les bords. — B, stroma conjonctivo-vasculaire. (Grossissement 150/1.)

L'*épithéliome pavimenteux tubulé* (fig. 48) est moins typique que le précédent, bien qu'il se développe aux dépens des mêmes tissus; il est plus fréquent toutefois au niveau des muqueuses qu'à la peau. Il est formé de cellules plus petites, plus tassées, groupées en cylindres pleins, anastomosés, qui subissent rarement l'évolution cornée et seulement par éléments isolés; elles présentent plus habituellement la dégénérescence colloïde ou muqueuse.

L'épithéliome cutané peut enfin être de *forme atypique*; c'est un cancer alvéolaire où la morphologie cellulaire est profondément altérée, où l'on ne retrouve en aucune manière la fasciculation épithéliale normale et pas

([1]) Suchard, *Arch. de phys.*, 1882.

[P. MENETRIER.]

davantage l'évolution cornée, mais une sorte de dégénérescence vacuolaire. Telle est notamment la forme de cancroïde décrite sous le nom d'*ulcus rodens* (¹).

Les revêtements épithéliaux normaux ne sont pas seuls à pouvoir fournir un point de départ à la prolifération néoplasique. Celle-ci peut aussi s'effectuer aux dépens de revêtements épithéliaux accidentels ou d'amas cellulaires hétérotopiques. Les kystes dermoïdes donnent naissance à des épithéliomes pavimenteux lobulés (Pilliet) (²) comme la couche épidermique dont ils proviennent originellement. Les cellules épithéliales des nævi peuvent également proliférer en épithéliomes; mais ces cellules, déjà modifiées antérieurement, donnent des types épithéliomateux particuliers, notamment des épithéliomes mélaniques, à cellules pigmentées et plus ou moins atypiques.

A côté nous pouvons placer les néoplasies de même origine qui résultent de la prolifération des débris épithéliaux paradentaires et dont les cellules reproduisent la morphologie des éléments de l'organe de l'émail. Aux dépens de ces reliquats hétérotopiques se forment, soit des hyperplasies bénignes, kystiques, soit de véritables épithéliomes de type adamantin (³).

Si ces néoplasies formées aux dépens d'altérations remontant à une phase plus ou moins précoce du développement peuvent paraître fournir appui à la théorie de l'origine congénitale du cancer, nous en trouverons la contre-partie dans le développement d'épithéliomes également infectants, par prolifération de revêtements épithéliaux accidentels : épithéliomes des cicatrices (Durand), des trajets fistuleux (Guiard, Devais, Borchers), les uns et les autres présentant du reste les mêmes formes que l'épithéliome cutané ordinaire.

II. Revêtements épithéliaux à épithéliums cylindriques. — Les muqueuses tapissées de revêtements épithéliaux cylindriques, telles que les muqueuses respiratoire, digestive, utérine, etc., ne présentent pas, dans leurs altérations hyperplasiques ou néoplasiques, une aussi complète variété d'épithéliums qu'à l'état normal. Sous l'influence des inflammations chroniques qui préparent l'hyperplasie, les types les plus différenciés, tels que l'épithélium vibratile des voies aériennes, subissent une réduction morphologique corrélative vraisemblablement d'une réduction fonctionnelle concomitante, et l'on rencontre surtout dans ces cas, soit un épithélium cylindrique ou prismatique uniforme, à protoplasma coloré fortement par les réactifs, soit un épithélium clair, muqueux, plus ou moins nette-

(¹) Dubreuilh, Deuxième Congrès intern. de dermat., 1892. *Annales de derm. et syph.* — Unna, Histopath. der Haut, 1894. — Lubarsch (*Ergebnisse, etc.*) pense toutefois que dans ce cas la morphologie différente des cellules tiendrait à leur origine également différente, aux dépens des follicules pileux où normalement la structure fasciculée est difficilement démontrable.

(²) Pilliet, Soc. anat., 1887.

(³) Malassez, *Arch. de phys.*, 1885. Soc. de biol., 1887-1889. — Albarran, Soc. anat., 1887 Soc. de biol., 1887. *Revue de chir.*, 1888. — Chibret, Thèse de Paris, 1894

ment caliciforme. Les modifications morphologiques des revêtements épithéliaux peuvent même être plus complètes, et les formes cylindriques se trouvent remplacées par un revêtement polyédrique subissant des transformations évolutives, qui rappellent, par leurs réactions colorantes tout au moins, le processus de kératinisation. De telles modifications ont été observées dans les voies aériennes, trachée, bronches; dans l'utérus, les voies biliaires, les uretères et les bassinets. On peut les rencontrer et saisir l'influence directe de la cause irritative dans le cas des polypes muqueux de l'intestin procidents au dehors de l'anus, exposés à l'air et à de multiples frottements et dont le revêtement de surface prend ainsi une apparence épidermique. Il y a donc, malgré la spécialisation des types cellulaires et la spécificité de leurs filiations, une assez grande variabilité dans les modifications pathologiques que leur imposent les irritations chroniques, pour expliquer toutes les formes néoplasiques qui peuvent se développer à leurs dépens et sans qu'il soit nécessaire d'invoquer à tout propos des anomalies de formation ou des hétérotopies remontant à la période embryonnaire.

Comme *hyperplasies bénignes* des muqueuses à revêtement cylindrique, nous pourrions citer les papillomes mous du gros intestin, les polypes formés aux dépens des glandes de Lieberkuhn, si, avec Bizzozero, on considère que ces organes sont plutôt des dépressions de la muqueuse, centres de prolifération et de rénovation de l'épithélium, que des glandes véritables; il nous paraît néanmoins plus avantageux de les rapprocher des adénomes.

Les kystes mucoïdes fournissent un bon nombre de types de *malformations* dépendant des mêmes tissus.

Néoplasies. — Épithéliomes. — On décrit habituellement, en opposition à l'épithéliome pavimenteux, dérivé des revêtements pavimenteux stratifiés, un type d'épithéliome cylindrique, formé de cavités plus ou moins régulières, tubuleuses ou arrondies, et tapissées d'une ou plusieurs couches de cellules cylindriques. En réalité, il n'y a pas un type d'épithéliome cylindrique, mais il peut s'en développer, avec des différences tenant à leur lieu d'origine, non seulement aux dépens des revêtements muqueux tapissés d'épithélium cylindrique, mais encore aux dépens des conduits excréteurs des glandes de toutes variétés, et aussi des culs-de-sac glandulaires et des parenchymes épithéliaux eux-mêmes. Il faut donc considérer autant de variétés possibles que d'éléments normaux originels, la forme cylindrique pouvant d'ailleurs ne pas se retrouver dans les dérivés néoplasiques de cellules de ce type.

Les néoplasies malignes développées aux dépens des surfaces tapissées d'épithélium cylindrique sont en rapport avec les modifications inflammatoires chroniques précédemment mentionnées, c'est-à-dire que les formes cellulaires rencontrées sont, non les formes normales et différenciées, telles que l'épithélium à cils vibratiles par exemple, mais les formes réduites et modifiées. Ainsi, pour la muqueuse des voies respiratoires (trachée, bronches, poumon), les formes épithéliomateuses sont : l'*épithé-*

liome cylindrique, soit coloré uniforme, disposé en revêtement continu, tapissant des cavités tubuleuses, arrondies, ou irrégulières, qui peuvent être les alvéoles persistants du parenchyme pulmonaire, ou des interstices conjonctifs dans lesquels les épithéliums proliférés reposent, sans membrane propre, immédiatement sur le tissu fibreux; soit encore, et avec les

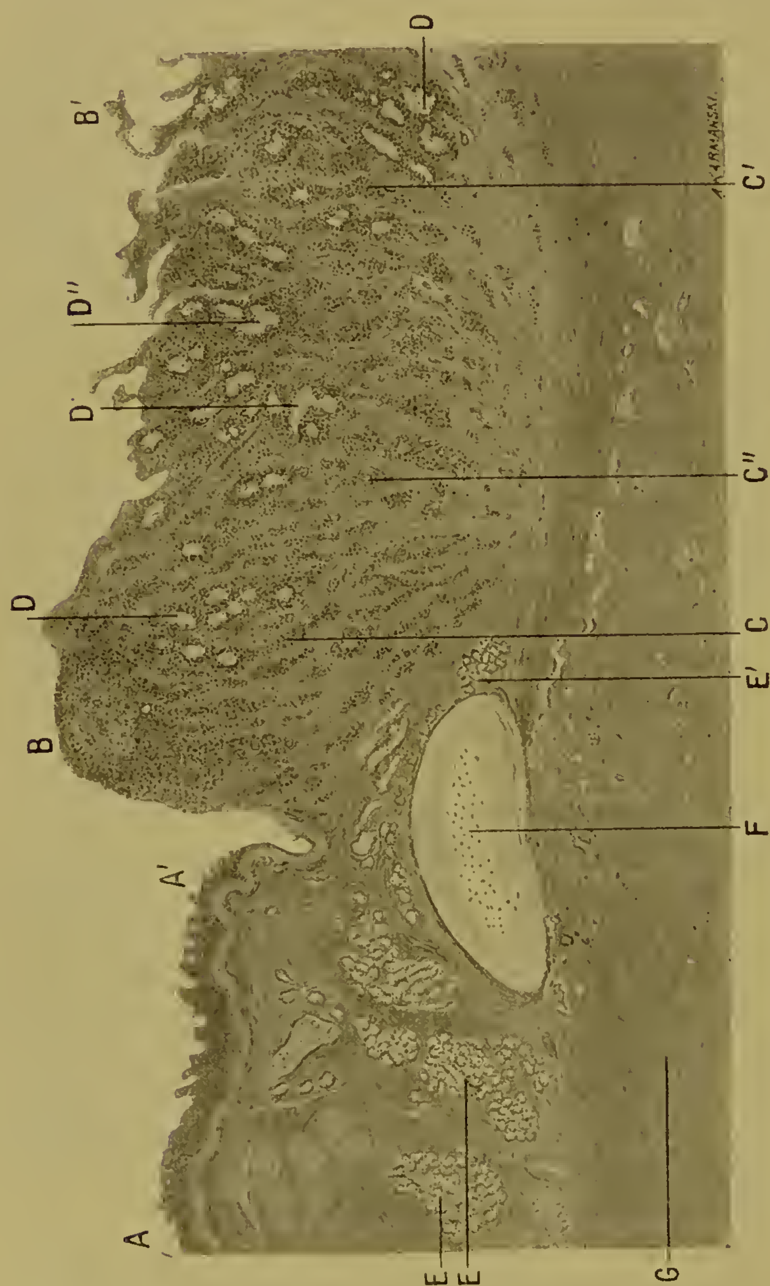


Fig. 49. — Cancer des bronches. — Épithéliome pavimenteux à globes cornés (Épithéliome métatypique) à un très faible grossissement.

A, A', muqueuse bronchique saine. — B, B', transformation cancéreuse de la paroi bronchique. Les éléments normaux en sont remplacés par des amas cellulaires, en cordons, boyaux irréguliers C, C', C'', séparés par un stroma conjonctif. Les éléments néoplasiques sont des cellules épithéliales polyédriques qui, par places, subissent la transformation cornée et s'agglomèrent en globes épidermiques D, D', D''. — E, E', glandes bronchiques. — F, cartilage bronchique. — G, tissu fibreux péribronchique et vaisseaux sanguins. (Grossissement 12/1.)

mêmes dispositions, un épithélium cylindrique, muqueux, à protoplasma clair; l'*épithéliome à cellules polyédriques* (fig. 49 et 50), disposé en masses lobulées, ou en cordons cellulaires pleins, avec ou sans dégénérescence cornée; enfin l'*épithéliome atypique* où des cellules de morphologie

variable, sans adhérence les unes aux autres, forment des amas et remplissent irrégulièrement les cavités du tissu préexistant de la région, ou s'insinuent en traînées dans les interstices conjonctifs. Pour cette dernière variété, l'absence de morphologie définie des cellules et leur diffusion irrégulière ne permettent pas le plus souvent de préciser l'origine, le point de départ exact de la néoplasie. Pour les deux autres formes, on peut se demander s'il y a un rapport entre le type cellulaire de l'épithéliome, et le point de départ dans le revêtement : 1° trachéo-bronchique ; 2° alvéolaire ; 3° glandulaire bronchique. En faveur de cette dernière origine il n'y a pas d'observations probantes, et le mieux est d'en réserver l'hypothèse. Mais pour les deux autres, ce que nous savons des modifications inflammatoires des revêtements épithéliaux broncho-alvéolaires nous fait croire que leur évolution néoplasique peut être semblable, et que l'un comme l'autre peuvent donner naissance soit au cancer cylindrique, soit à l'épithéliome polyédrique. Nous avons observé deux fois cette dernière variété où les éléments néoplasiques subissaient une dégénérescence analogue, par ses réactions colorantes, à la transformation cornée, formant des agglomérats semblables aux globes épidermiques de l'épithéliome lobulé (fig. 49 et 50); différant toutefois de ce dernier en ce que les cellules polyédriques ne présentaient en aucun point de prolongements exoplastiques comme les cellules malpighiennes, et ne renfermaient pas de gouttes d'éléidine au pourtour des globes épidermiques.

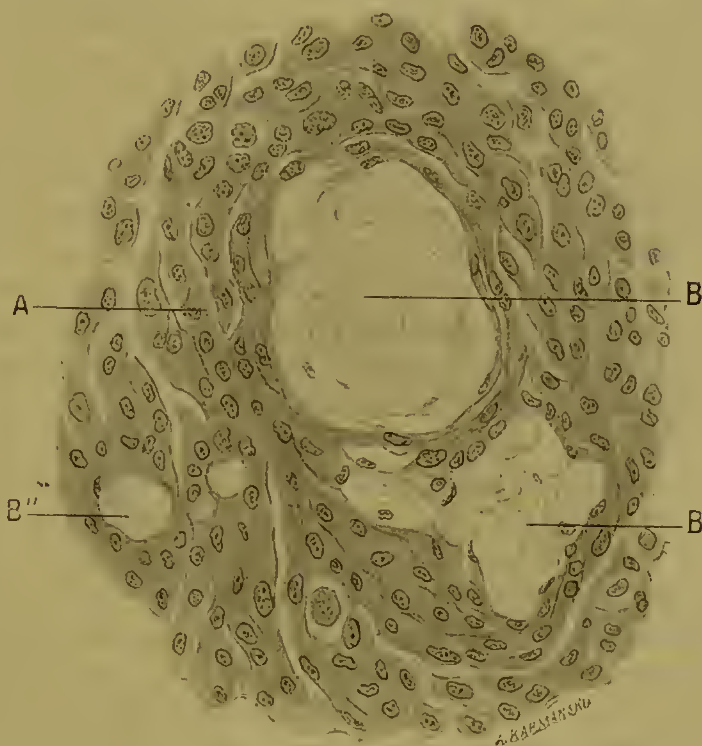


Fig. 50. — Cancer des bronches. — Épithéliome pavimenteux à globes cornés (épithéliome métatypique). Un point de la préparation représentée figure 49 à un plus fort grossissement.

A, cellules épithéliales polyédriques qui, en B, B', ont subi la dégénération cornée et le tassement en lamelles concentriques suivant une disposition semblable à celle des globes épidermiques des épithéliomes malpighiens. (Grossissement 250/1.)

C'est là un exemple d'*épithéliome métatypique* dérivé des revêtements broncho-alvéolaires; bien que rare, il ne constitue pas un fait isolé, et

nous avons déjà cité en nombre d'autres organes des exemples de déviations métatypiques analogues : dans les voies biliaires, où Zenker, Ohloff, ont étudié des épithéliomes polyédriques à globes cornés; ils décrivent même la présence de gouttes d'éléidine dans les cellules en voie de kératinisation; dans la muqueuse de l'utérus (Piering), dans les bassinets du rein et les voies urinaires (Hallé, Kundrat).

Cette forme métatypique des néoplasies épithéliales trouve son explication dans les transformations correspondantes que les inflammations chroniques ont fait subir aux revêtements des muqueuses et dont nous avons précédemment cité des exemples assez nombreux pour qu'il soit inutile d'y revenir à nouveau.

III. **Revêtements épithéliaux de type pavimenteux simple ou endothélial.** — Comme nous venons de le voir pour l'épithélium alvéolaire, les dérivés néoplasiques de ce type cellulaire peuvent ne présenter aucune ressemblance avec l'épithélium originel. D'autres fois, et c'est le cas des séreuses, péritoine et plèvres, leurs néoplasies ne paraissent pas pouvoir le plus souvent être distinguées des néoplasies endothéliales d'origine conjonctivo-vasculaire, et nous les étudierons avec ces dernières.

B. **Épithéliums glandulaires et parenchymes épithéliaux.** — Le plus fort contingent des néoplasies épithéliales provient des appareils glandulaires; glandes annexes des revêtements cutanés et muqueux dont les dérivés néoplasiques sont souvent difficiles à distinguer des leurs propres; glandes indépendantes, constituées en organes, où la forme glandulaire primitive a été plus ou moins complètement modifiée par la complexité des fonctions. Ces modifications diverses, ces variétés de structure des organes ont une grande importance au point de vue de la constitution des néoplasmes, qui rappellent toujours à un degré quelconque la forme normale dont ils dérivent; les glandes tubuleuses donnent des adénomes tubuleux; les glandes acineuses, des adénomes acineux, exactement comme les papillomes sont l'exagération de la forme papillaire normale. De même pour les glandes plus compliquées : dans le foie, adénomes et épithéliomes trabéculaires; adénomes et épithéliomes tubuleux, dans le rein; alvéolaires, dans le corps thyroïde. Dans les parenchymes épithéliaux, tels que l'ovaire, même rappel des formes normales dans les déviations pathologiques, et la fréquence des tumeurs kystiques y est évidemment en rapport avec l'évolution habituelle des tubes de Pflüger, générateurs des vésicules de De Graaf.

En plus de cette étroite corrélation morphologique entre les tissus normaux et les tumeurs qui en dérivent, celles-ci se spécialisent, en outre, par une persistance toujours très imparfaite, mais parfois bien caractéristique, de quelque chose des propriétés et de l'évolution physiologiques des cellules parentes; transformation cornée des cellules de l'épiderme, manifeste dans l'épithéliome lobulé typique; transformation sébacée, dans

les adénomes et épithéliomes sébacés; production de bile, de glycogène dans les adénomes du foie; de matière colloïde dans les tumeurs thyroïdiennes et même dans leurs noyaux métastatiques, etc. La filiation, la parenté cellulaire se poursuit ainsi dans les dérivés néoplasiques et individualise ces dérivés, non plus seulement suivant l'organe, mais parfois même suivant la variété cellulaire plus spécialement active dans cet organe. Et c'est pourquoi Lancereaux, qui des premiers a bien montré l'importance de cette filiation, a cherché à distinguer dans les épithéliomes glandulaires, ceux qui viennent des conduits excréteurs des glandes, plus semblables aux épithéliomes des surfaces de revêtement, et ceux des culs-de-sac sécréteurs, de physionomie spéciale et différente avec chaque glande. Toutefois cette distinction, plus facile à établir en théorie qu'en pratique, nécessite quelques réserves, tirées du rôle prépondérant joué dans le processus néoplasique par les modifications inflammatoires des épithéliums. Celles-ci tendent justement à effacer dans une certaine mesure les différences si tranchées qui existent à l'état normal entre les épithéliums sécréteurs et ceux des conduits d'excrétion. Nous avons précédemment signalé l'uniformisation des revêtements glandulaires gastriques dans les gastrites chroniques; dans le foie, sous l'influence du processus irritatif des cirrhoses, on voit les épithéliums des travées lobulaires se transformer en néo-canalicules biliaires (Kelsh et Kiener, Charcot et Gombault), etc., et c'est précisément surtout aux dépens des épithéliums ainsi modifiés que se développent les néoplasmes; il en résulte que des néoplasies dérivant d'un même épithélium sécréteur peuvent présenter des types cellulaires différents, et peuvent aussi parfois être très semblables aux tumeurs issues de la prolifération épithéliale des conduits excréteurs : ce que confirme l'observation.

Si les hyperplasies glandulaires constituent autant de types distincts, qu'il y a de types de glandes intéressées, s'il en est de même pour les épithéliomes typiques et souvent aussi pour les épithéliomes métatypiques, au stade atypique les différences paraissent moins tranchées : ce qui tient peut-être plus encore à l'imperfection de nos moyens d'observation, qu'à l'absence réelle de différences entre les diverses néoplasies épithéliales atypiques. Dans tous les cas, il est, pour la grande majorité des tumeurs épithéliales, impossible de décrire des types d'ensemble, indépendants des organes atteints, car chaque organe comme chaque tissu présente ses déviations néoplasiques propres.

1° Glandes annexes du tégument externe. — *Mamelle.* — Parmi les glandes annexes du tégument externe, la mamelle est celle dont les tumeurs sont le plus fréquentes et ont été le plus étudiées; tumeurs des plus variées du reste, épithéliales et conjonctives et correspondant à des hyperplasies inflammatoires chroniques où le rôle respectif des uns et des autres de ces éléments cellulaires est assez difficile à déterminer pour que des lésions semblables aient pu, selon les auteurs, être classées tantôt

parmi les adénomes et tantôt parmi les fibromes; considérées comme tumeurs malignes et étiquetées épithéliomes, ou rangées dans les néoplasies inflammatoires comme mammites chroniques. D'ailleurs, si l'on a pu beaucoup discuter sur l'*adénome du sein*, c'est justement en raison de la grande variabilité du sens attaché au mot adénome. Comme hypertrophie glandulaire pure, au sens adopté par Cornil et Ranvier, il est en effet extrêmement rare; mais les hyperplasies glandulaires asso-

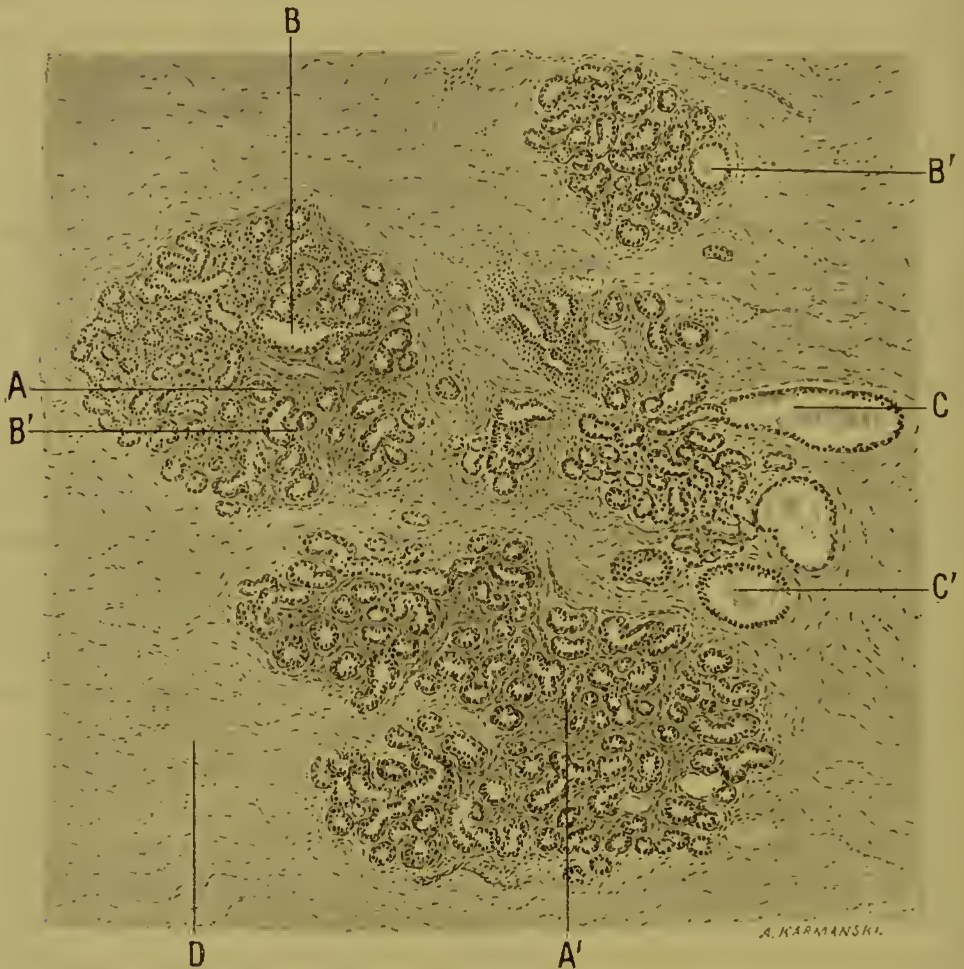


Fig. 51. — Adénome du sein (maladie kystique). (Grossissement 55/1.)

A, A', lobules glandulaires en prolifération typique. — B, B', dilatations kystiques d'origine acineuse. — C, C', dilatations d'origine canaliculaire. — D, stroma conjonctif de la glande.

ciées à des modifications diverses du stroma conjonctif (Cadiat) et particulièrement à l'hypergenèse des tissus fibreux (fibro-adénome: Duplay, Schimmelbush) sont relativement communes et se présentent parfois avec les attributs des inflammations chroniques (*Maladie kystique* (fig. 51): Toupet, Delbet, Pilliet) (¹), constituant ainsi les stades hyperplasiques et complexes d'une évolution morbide qui pourra se poursuivre soit par la prolifération épithéliale néoplasique, l'épithéliome infectant, soit

(¹) Pilliet, Soc. anat., 1896.

encore par la prolifération conjonctive myxomateuse ou sarcomateuse.

Les *épithéliomes mammaires*, indépendamment des variétés tenant à l'apparence macroscopique des lésions, et considérés seulement au point de vue de la morphologie cellulaire, se présentent dans leurs formes typiques, constitués par des éléments cylindriques ou cubiques, soit semblables aux épithéliums de revêtement des conduits galactophores, soit plus souvent avec une notable tendance des cellules à subir une dégénérescence graisseuse, rappelant en quelque manière l'évolution normale des cellules des culs-de-sac dans leur fonctionnement physiologique. La forme la plus commune est la forme atypique (carcinome mammaire), où les cellules irrégulièrement groupées et de morphologie variable sont infiltrées dans les fentes et les espaces conjonctifs de la région, mais présentent encore cette tendance à l'élaboration, dans leur protoplasma, de produits de sécrétion plus ou moins nettement reconnaissables, ce qui explique que les cancers du sein soient de ceux où l'on a le plus souvent décrit des formes d'inclusion cellulaire d'apparence parasitaire.

Glandes sébacées. — Les néoformations qui se développent aux dépens des autres glandes cutanées présentent de même des particularités de texture et de structure qui permettent de reconnaître leur foyer originel.

Comme formations hyperplasiques des glandes sébacées, ou plutôt des appareils pilo-sébacés, nous avons les adénomes et les kystes sébacés.

Les *adénomes sébacés* constituent une forme des mieux individualisées parmi les hyperplasies adénomateuses glandulaires, non seulement par leurs connexions avec les appareils pilo-sébacés, souvent faciles à établir par l'examen microscopique, mais aussi par la disposition générale des tissus néoformés en glande conglobée hypertrophique, et surtout par les caractères des éléments cellulaires rappelant ceux des glandes saines; dans les portions jeunes, de petites cellules prismatiques ou cubiques, qui, dans les parties plus anciennes, subissent l'évolution sébacée, transformation en cellules feuilletées, lamelles sans noyau visible, infiltrées de graisse, comme dans le produit normal de la sécrétion glandulaire. Seulement, en raison de la perturbation apportée par l'hypertrophie à la texture de la glande, ces produits de l'évolution cellulaire ne peuvent souvent pas être éliminés et s'accumulent dans des cavités kystiques au milieu des masses épithéliales, ou forment des amas irréguliers. D'autres fois, au contraire, les produits élaborés de la transformation cellulaire donnent une sorte de sécrétion blanche, comparée à du lait par Führer. Ces néoplasies bénignes des glandes sébacées se présentent sous deux formes principales. Dans l'une (fig. 52), anciennement décrite par Führer, Porta, plus récemment par Monti, il s'agit de tumeurs de volume variable, parfois grosses, isolées ou peu nombreuses; les glandes y atteignent des proportions considérables, tout en conservant assez bien leur forme générale et les caractères de leurs épithéliums; elles restent circonscrites

par une gangue fibreuse épaisse. La seconde forme (fig. 53), décrite d'abord par Balzer et Menetrier, consiste en des tumeurs multiples, petites, disséminées en grand nombre sur la face et le cuir chevelu. La prolifération épithéliale y est déjà moins typique; les culs-de-sac glandulaires, bien conservés par places, sont généralement remplacés par des tubes épithéliaux pleins anastomoses formant des sortes de lobes et de lobules qui correspondent au dessin d'une glande acineuse. S'il est difficile de retrouver une membrane propre au pourtour de ces masses épithéliales, du moins il n'y a pas envahissement des tissus voisins, la lésion reste circonscrite par

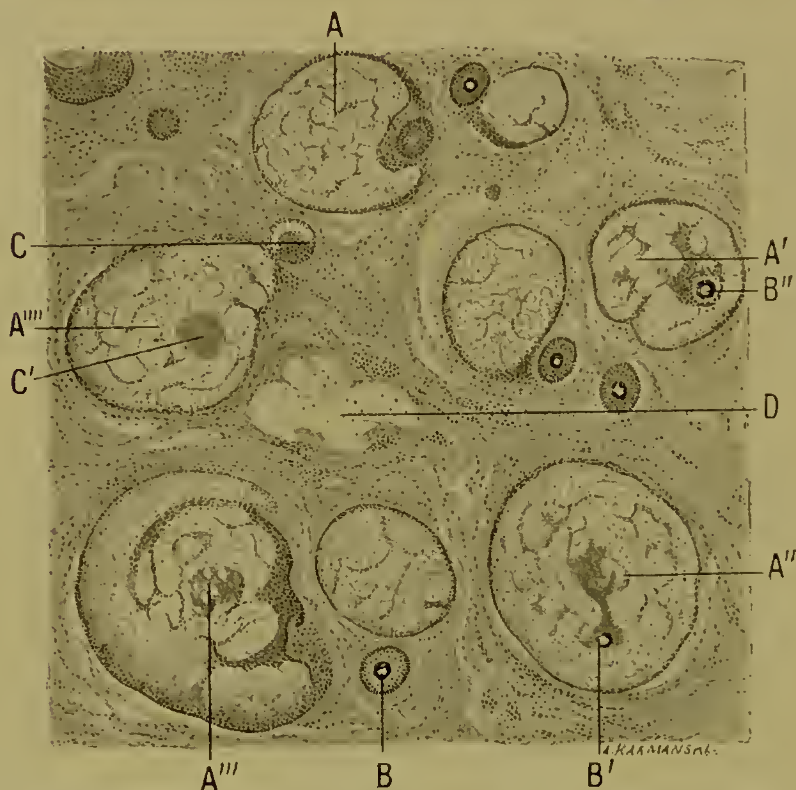


Fig. 52. — Adénome sébacé typique (de l'aile du nez). — Les glandes, très hypertrophiées, ont assez bien conservé leur structure et leurs connexions normales. (Grossissement 45/1.)

A, A′, A″, glandes adénomateuses, coupées en travers, parallèlement à la surface de la peau. — B, B′, B″, follicules pileux coupés en travers. — C, C′, petits kystes à contenu sébacé. — D, vaisseaux sanguins et tissu conjonctif.

une gangue conjonctive épaisse. Enfin les cellules, bien que modifiées dans leur apparence, subissent une évolution rappelant bien celle des épithéliums sébacés, comme l'atteste la présence de nombreux kystes à contenu sébacé. Le développement parfois précoce de cette forme, la coexistence de lésions vasculaires (qui manquaient complètement dans notre cas) ont fait penser à Pringle, à Hallopeau, qu'il s'agissait là d'anomalies du développement congénital à classer parmi les nævi. Nous admettrons, à la rigueur, une certaine relation entre les adénomes multiples et les phénomènes du développement glandulaire, ces tumeurs apparaissant justement à l'époque de la puberté, au moment où les appareils pilo-sébacés

subissent des modifications importantes; mais nous ne voyons aucune raison d'en faire une affection congénitale. Cette hypothèse se trouve d'ailleurs contredite par une observation de Caspary, où une variole antérieure paraissait la cause du développement des adénomes ([1]).

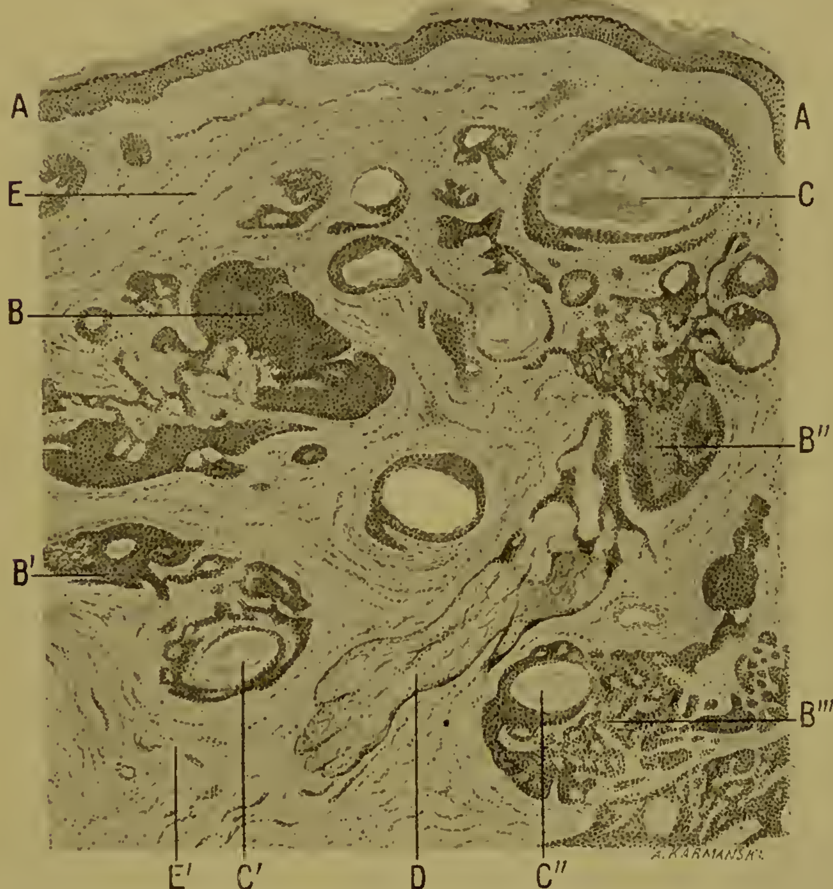


Fig. 55. — Adénome sébacé métatypique (adénomes sébacés multiples. Balzer et Menetrier). (Grossissement 45/1.)

A. A', revêtement épidermique de la tumeur. — B, B', B'', B''', lobules adénomateux en prolifération irrégulière. — C, C', C'', kystes à contenu sébacé et formés aux dépens du tissu glandulaire proliféré. — D, glande sébacée dont quelques lobes ont conservé leur structure et leur apparence normales, tous les autres, restés néanmoins en intime connexion avec eux ayant subi l'évolution adénomateuse. — E, E', stroma de tissu conjonctif fibreux.

Quant aux *kystes sébacés* formés par l'accumulation de la sécrétion

([1]) *Adénomes sébacés circonscrits :* Führer, Zur Morphologie der Hautdrüsen. *Deutsch Klinik*, 1850. Bien que Führer attribue l'origine des tumeurs qu'il a observées à une altération des glandes sudoripares, sa description et les dessins qu'il donne se rapportent manifestement à des adénomes sébacés. — Porta, Dei tumori follicolari sebacei. Milano, 1856. — *Annali universali di medicina*. Milano, 1859. — Monti, Ricerche sull' adenoma sebacco. *Bolletino della Societa medica di Pavia*, 1895.

Adénomes sébacés multiples : Balzer et Menetrier, Étude sur un cas d'adénomes sébacés de la face et du cuir chevelu. *Arch. de phys.*, 1884. — Balzer et Grandhomme. *Arch. de phys.*, 1886. — Pringle, *British Journal of derm.*, 1890. — Caspary, Ueber Adenoma sebaceum. *Arch. f. Derm. und Syph.*, 1891. — Hallopeau et Leredde, Soc. de derm. et de syph., 1895.

[P. MENETRIER.]

glandulaire dans la cavité d'une glande sébacée et du follicule pileux y annexé, ils représentent des lésions où l'hyperplasie ne joue à peu près aucun rôle, surtout si on en sépare la plupart des kystes athéromateux qui doivent, comme le pensent Franke, Török (1), être rattachés aux dermoïdes congénitaux.

Pour les *glandes sudoripares*, et bien que depuis Verneuil, Remak, Broca, etc., les observations d'adénomes sudoripares soient assez nombreuses, il se trouve qu'en fait les formations hyperplasiques bénignes, méritant le nom d'adénomes au sens où nous l'employons, sont fort rares, ou mal connues ; presque tous les faits publiés sous ce nom sont de vrais épithéliomes, et il n'est pas même sûr qu'ils soient réellement d'origine sudoripare. Ce sont des tumeurs malignes, infectantes, quelle que soit du reste la lenteur habituelle de leur évolution, et leur nature est bien prouvée par la prolifération indéfinie de l'épithélium en dehors de sa couche originelle.

Il existe néanmoins des *hyperplasies adénomateuses* des glandes sudoripares, où l'on retrouve les cordons épithéliaux agglomérés en peloton, caractéristiques des glomérules sudoripares, avec le plus souvent des formations kystiques à contenu colloïde et qui sont limitées par une capsule de tissu fibreux.

D'autre part, Jacquet et Darier (2) ont décrit, sous le nom d'*hydradénome*, des lésions constituées par le développement dans le derme de tractus épithéliaux tubulés, portant de nombreux petits kystes à contenu colloïde, qu'ils crurent d'abord développés aux dépens des glandes sudoripares et qu'ils considèrent aujourd'hui comme le résultat de malformations du développement de la peau.

Il est assez difficile de distinguer dans les *épithéliomes cutanés* la part originelle qui, dans la formation néoplasique, revient au revêtement épidermique ou aux appareils glandulaires et folliculaires y annexés. Au moment où l'on en peut pratiquer l'examen, la lésion est toujours trop avancée pour qu'on en puisse retrouver le point initial, et quand on étudie la zone d'envahissement de l'épithéliome, dans les points où la propagation paraît se faire par transformation des épithéliums de proche en proche et non par substitution du néoplasme aux tissus sains, on trouve une hyperplasie et une hypertrophie progressives de tous les éléments au voisinage du néoplasme; épaississement des couches épidermiques et surtout de la couche de Malpighi, avec augmentation de volume de ses cellules, allongement des boyaux épithéliaux interpapillaires, et en même temps hypertrophie des follicules pileux, des glandes sébacées, des glandes sudoripares. Tous ces éléments se transforment en masses lobulées, ou en cordons épithéliaux pleins, paraissant identiques. Ces appa-

(1) Franke, *Archiv für klinische Chirurgie*, 1887. — Török. *Monatshefte für prakt. Derm.*, XII.

(2) Jacquet et Darier, *Ann. de derm. et de syph.*, 1887. — Jacquet. Congrès de dermat. Paris, 1889.

rences ont été depuis longtemps décrites par Thiersch ([1]), par Cornil et Ranvier ([2]), etc.

Verneuil ([3]) a cru pouvoir incriminer comme plus spécialement d'origine sudoripare les épithéliomes cutanés dans lesquels il retrouvait des tubes épithéliaux (verniothes) rappelant, avec une grosse hypertrophie, quelque peu l'apparence des tubes sudoripares. Cornil et Ranvier considèrent la forme d'épithéliome pavimenteux tubulé comme provenant plus spécialement de ces sortes de glandes. Ces faits sont peu probants. Il existe néanmoins des observations; Darier ([4]) en a réuni quelques-unes, et en a publié un fait très démonstratif, où le développement néoplasique est sûrement imputable aux glandes sudoripares. On peut d'après ces faits décrire un *épithéliome sudoripare typique*, c'est-à-dire rappelant, dans une certaine mesure, l'épithélium normal qui lui a donné naissance; mais qui semble aboutir, si l'on en juge du moins par l'observation de Darier, rapidement à une forme atypique, diffuse et infiltrée.

De même pour les *glandes sébacées*; certains auteurs, Malherbe et ses élèves notamment, leur attribuent l'origine de la plupart des cancroïdes. A coup sûr les glandes sébacées sont intéressées dans ces épithéliomes, mais rien ne prouve leur participation initiale ni exclusive ; et si nous nous en tenons à l'étude du processus évolutif de ces lésions, qui, pour nous, constitue l'élément essentiel à prendre en considération pour classer ces tumeurs, les transformations que subissent les cellules épithéliales proliférées se rapportent habituellement à l'évolution cornée, nullement à l'évolution sébacée, et c'est pourquoi nous avons rangé ces tumeurs dans les néoplasmes de l'épithélium de revêtement. Il est toutefois des épithéliomes certainement plus rares et qui présentent avec plus ou moins de netteté les types cellulaires des éléments des glandes sébacées et subissent une dégénérescence analogue à celle qui se rencontre dans ces glandes : ceux-là seuls peuvent être considérés comme *épithéliomes sébacés typiques*. Nous en avons observé un exemple (fig. 54), où les masses néoplasiques, disposées en lobules arrondis ou polyédriques, infiltraient profondément le tissu sous-cutané, présentant à leur périphérie des cellules petites, prismatiques ou cubiques, fortement colorées par les réactifs, et qui, par transformations successives, formaient au centre des lobules une masse feuilletée de cellules dégénérées, sans noyau apparent et infiltrées de graisse; tantôt en disposition concentrique, et tantôt irrégulièrement amassées : une apparence, en somme, assez semblable à celle de culs-de-sac sébacés hypertrophiques et totalement dépourvus de conduit excréteur.

2° Glandes muqueuses et glandes annexes des revêtements muqueux.

([1]) Thiersch, Das Epithelialkrebs. Leipzig, 1865.
([2]) Cornil, *Journal de l'anat.*, 1865. — Cornil et Ranvier, *Ibid.*, 1866.
([3]) Verneuil, *Arch. gén. de méd.*, 1854.
([4]) Darier, Contribution à l'étude de l'épithéliome des glandes sudoripares. *Arch. de physiologie*, 1889.

— Entre les glandes muqueuses ou annexées aux revêtements muqueux, celles de l'*estomac* sont à coup sûr les plus intéressantes en raison de la fréquence toute spéciale de leurs néoplasies malignes, en raison aussi des hyperplasies dont elles sont le siège et des relations que l'on peut établir entre ces hyperplasies inflammatoires ou d'origine inflammatoire et les

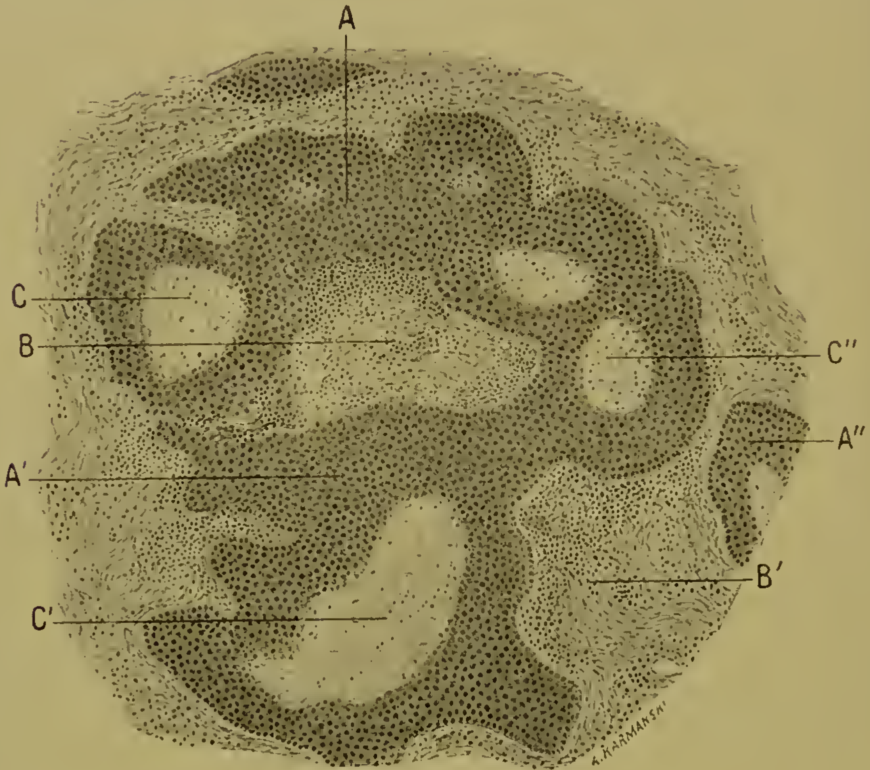


Fig. 54. — Épithéliome sébacé.

A, A′, lobules épithéliomateux, de forme irrégulière, disposés dans un stroma conjonctif B, B′ qui renferme un assez grand nombre de cellules migratrices. Ces lobules épithéliomateux sont formés de cellules polyédriques à gros noyau, bien colorées, assez semblables à celles de la couche génératrice des glandes sébacées normales et qui, par places, au centre des amas, subissent la dégénérescence sébacée, forment de petits kystes à contenu sébacé C, C′, C″, sans parois propres, et seulement limités par les cellules épithéliales qui n'ont pas encore dégénéré. (Grossissement 65/1.)

déviations néoplasiques les plus infectantes, épithéliomes typiques ou atypiques.

C'est en effet un des organes où l'on peut le mieux suivre les rapports qui existent entre les inflammations chroniques, les altérations glandulaires hyperplasiques de type adénomateux et les néoplasies épithéliomateuses, et dont l'étude impose les conclusions d'une évolution commune, d'un même processus se déroulant au complet dans ces lésions diverses. C'est dans les estomacs atteints de gastrite chronique que se rencontrent les *adénomes*, et nous avons précédemment assez insisté sur les relations morphologiques existant entre les transformations que subissent les épithéliums glandulaires dans les gastrites chroniques et les apparences que présentent les épithéliums des adénomes pour n'y pas revenir; mais l'origine inflammatoire de ces hyperplasies glandulaires nous paraît

surtout évidente dans les faits, et nous en avons observé un grand nombre où l'on peut étudier les modifications des glandes au niveau des bords d'un ulcère simple. Il se forme là de véritables adénomes, soit visibles seulement à l'examen microscopique (Hauser), soit plus volumineux, en formations polypeuses hyperplasiques. De semblables hyperplasies se rencontrent également au pourtour des ulcères du duodénum, aux dépens des glandes de Brunner, et souvent avec une plus grande exubérance (fig. 57).

Les *hyperplasies glandulaires gastriques* se présentent soit sous forme circonscrite de polypes, *polyadénomes polypeux* (fig. 52 et 55), tumeurs généralement petites et multiples, exceptionnellement de gros volume et solitaires (Chaput), soit sous forme d'épaississement diffus, occupant une étendue plus ou moins considérable de la surface de l'estomac, *polyadénome en nappe* ([1]).



Fig. 55. — Polyadénomes gastriques. — Tubes glandulaires hyperplasiés, mais présentant tous les éléments d'une glande complète, revêtement épithélial régulier, membrane propre, charpente conjonctivo-vasculaire.

A, A', tubes glandulaires ou hyperplasie adénomateuse, à revêtement épithélial cylindrique muqueux formé de cellules plus hautes que normalement. — B, B', tubes glandulaires dilatés, remplis de mucus. — C, capillaires sanguins. — D, stroma conjonctif. (Grossissement 65/1.)

Dans toutes ces formations adénomateuses, on retrouve comme caractère commun l'hypertrophie glandulaire par hypergenèse de tous les éléments constituants, mais plus particulièrement des éléments épithéliaux et la conservation du type organique de la forme glandulaire, la persistance habituelle de la membrane propre, limitant les tubes, droits ou sinueux, contournés ou

([1]) Le terme polyadénome, employé par Broca pour désigner les formations adénomateuses intéressant simultanément plusieurs glandes à la fois, est applicable non seulement aux adénomes de l'estomac (Brissaud), mais aussi de l'intestin, de la peau, etc. — Brissaud, Du polyadénome gastrique. *Arch. gén. de méd.*, 1885. — Menetrier, Des polyadénomes gastriques et de leurs rapports avec le cancer de l'estomac. *Arch. de phys.*, 1888. Soc. anat., 1886-1887. — Chaput, Soc. anat., 1895.

ramifiés, et souvent dilatés en cavités kystiques. Dans les cas où, en raison d'altérations plus profondes, la membrane propre ne se retrouve plus reconnaissable, du moins la lésion se spécialise toujours par sa stricte circonscription à la muqueuse dont la limite est nettement marquée par la musculaire muqueuse toujours intacte. Les types cellulaires rencontrés dans ces adénomes sont seulement ceux qui se retrouvent dans les glandes altérées des gastrites chroniques : le type cylindrique, soit uniformément coloré, soit muqueux, avec ou sans cellules caliciformes (fig. 55), ces dernières se rencontrant surtout dans les cavités kystiques où la végétation épithéliale forme souvent des végétations dendritiques d'une grande élégance; communément aussi des cellules petites, polyédriques ou prismatiques à gros noyau et protoplasma coloré. Des éléments normaux, ce sont les plus simples, les moins différenciés, les cellules de revêtement ou les cellules caliciformes qui se retrouvent le moins modifiés; et de même que la morphologie des éléments plus différenciés s'est réduite, de même, au point de vue fonctionnel, ce qui persiste de sécrétion dans les appareils glandulaires ainsi altérés n'est qu'un liquide muqueux remplissant les cavités kystiques et ne possédant en aucune manière les propriétés spéciales du suc gastrique. Il est assez difficile de préciser dans les adénomes quels sont les éléments plus particulièrement atteints. C'est en fait une hyperplasie complexe où l'appareil glandulaire est intéressé en totalité. Toutefois, les phénomènes de multiplication cellulaire paraissent plus accusés du côté des épithéliums, sans qu'il soit toujours possible de décider si l'hyperplasie porte plus spécialement sur l'élément sécrétoire des glandes ou sur le revêtement de la surface et des conduits excréteurs; il semble qu'il y ait des variétés à cet égard, et, dans certains cas même, les conduits excréteurs sont complètement oblitérés à la surface par l'épaississement des prolongements conjonctifs interglandulaires et la végétation se fait alors surtout dans la partie profonde des glandes.

Outre ces formes, Hayem a décrit sous le nom de *polyadénome à type brunnérien* une néoplasie constituée aux dépens des culs-de-sac glandulaires de la muqueuse gastrique, qui prennent une apparence très semblable à celle des glandes de Brunner et végètent après avoir perforé la *muscularis mucosæ* dans la couche celluleuse sous-muqueuse. Hayem a de plus observé la dégénérescence cancéreuse de cette lésion, qui nous paraît du reste, en raison de la tendance des épithéliums proliférés à bourgeonner en dehors de leur couche normale, devoir être plutôt rangée parmi les épithéliomes[1].

Les *épithéliomes gastriques*, indépendamment des variétés d'apparence macroscopique sur lesquelles nous ne voulons pas insister et qui tiennent à l'importance plus ou moins grande du stroma conjonctif (formes squirrheuses et formes encéphaloïdes), des vaisseaux (formes hématodes), au

(1) Hayem, Les polyadénomes gastriques. *Presse médicale*, 1897 et *Soc. méd. hôp.*, 1895

développement de phénomènes nécrosiques ou inflammatoires surajoutés (formes ulcéreuses), et en ne considérant que l'élément principal, la cellule épithéliale en prolifération indéfinie, présentent des formes cellulaires semblables à celles des adénomes, et constituent comme elles une série d'altérations progressives de plus en plus distantes des types et des groupements normaux.

Dans les *épithéliomes typiques*, ce sont des tubes épithéliaux avec cavité centrale et revêtement cylindrique régulier (fig. 56), rappelant les tubes glandulaires, mais sans membrane propre et pouvant se rencontrer tels, aussi bien dans le tissu conjonctif que dans les couches musculaires de la paroi gastrique, tels aussi dans les ganglions ou les organes envahis à distance. Glandes sans fonction, des détritus cellulaires seuls s'accumulent dans leurs cavités. Quant aux variétés cellulaires ce sont soit des épithéliums colorés, de type de revêtement indifférent, des cellules muqueuses ou caliciformes, de petites cellules basses, prismatiques ou cubiques.

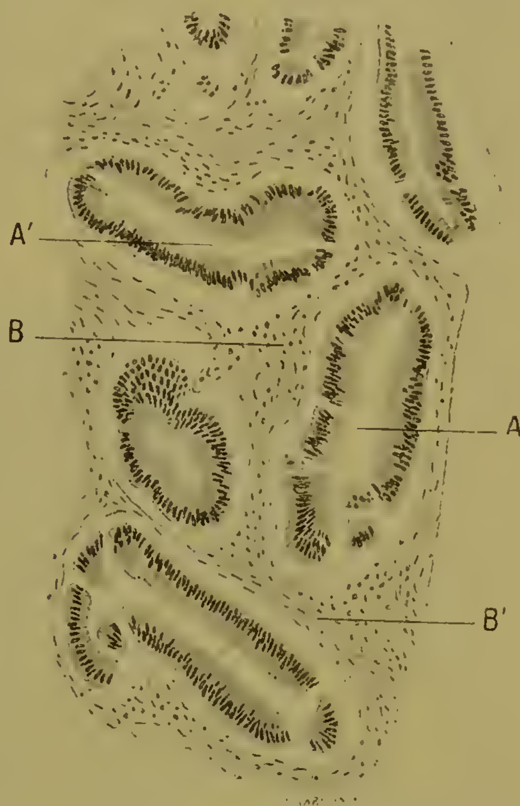


Fig. 56. — Cancer de l'estomac. —Épithéliome cylindrique typique.

A, A', tubes d'apparence glandulaire, tapissés d'un revêtement épithélial cylindrique, régulièrement disposé et limitant une cavité centrale. Ils diffèrent des tubes semblables des adénomes représentés figure 15 et par l'apparence des cellules, déjà plus éloignées du type originel et surtout par l'absence de membrane propre et de paroi glandulaire conjonctive. Les cellules épithéliales proliférées reposent ici directement sur un stroma conjonctif fibreux B, B' dû à la réaction irritative interstitielle. (Grossissement 150/1.)

L'origine glandulaire n'est plus guère reconnaissable dans les formes où les éléments épithéliaux proliférés se disposent en masses ou cordons cellulaires pleins, avec des cellules de type cylindrique ou prismatique à la périphérie, des cellules polyédriques ou irrégulières au centre.

Enfin, dans l'*épithéliome atypique*, la morphologie des cellules n'a plus aucune apparence de l'état normal et leur disposition est une infiltration diffuse en amas remplissant des sortes d'alvéoles du tissu conjonctif du stroma (carcinome) ou en traînées dans les interstices du tissu, dans les fentes et dans les espaces lymphatiques.

Ce sont là les apparences les plus habituelles des épithéliomes gastriques, indépendamment des modifications que peuvent y apporter les dégénérescences cellulaires et sur lesquelles nous reviendrons plus loin.

[P. MENETRIER.]

Ces apparences peuvent se trouver isolées, peuvent aussi être associées, un même épithéliome se rencontrant par places en tubes tapissés d'épithélium cylindrique, avec une cavité comme des glandes, et par places en cellules atypiques, infiltrées dans le tissu conjonctif; il est assez fréquent de retrouver le type d'aspect glandulaire très net dans les ganglions, alors que le foyer gastrique initial n'a plus que des cellules atypiques. On peut ainsi suivre les transformations des formes typiques en formes atypiques et diffuses et reconnaître que les amas cellulaires des alvéoles du carcinome ne sont pas formés isolément au milieu du tissu conjonctif, mais sont toujours en connexion avec les tubes épithéliaux proliférés. Hauser ([1]) en a encore récemment fourni une bonne démonstration par l'étude de coupes en série.

Ces rapports des diverses formes les unes avec les autres ne nous permettent pas d'accepter l'opinion de Lancereaux et de son élève Raymond ([2]), qui pensent pouvoir classer les épithéliomes gastriques selon leur provenance, aux dépens des culs-de-sac, épithéliome alvéolaire; aux dépens des conduits excréteurs, épithéliome cylindrique.

Autant qu'il nous a paru, en étudiant les transformations épithéliomateuses des adénomes gastriques, il y a des rapports manifestes entre la forme de l'adénome et celle de l'épithéliome consécutif, et nous en concluons que ce doit être la variété d'hyperplasie inflammatoire initiale qui commande le type du cancer développé à ses dépens.

Les *glandes intestinales* ont également leurs formations adénomateuses. Pour les *glandes de Brunner*, ces altérations sont communes au pourtour de l'ulcère rond de la région duodénale (fig. 57) et se présentent soit comme un bourrelet hypertrophique circonférentiel, soit en polypes sessiles ou pédiculés. Leur structure paraît identique à celle des glandes normales, seulement très hypertrophiées.

Les glandes de Lieberkuhn constituent par leur prolifération hyperplasique les *polypes muqueux de l'intestin*, surtout fréquents à la portion terminale du tube digestif et qui sont formés de tubes glandulaires allongés, sinueux ou ramifiés, tapissés d'un revêtement épithélial cylindrique régulier, souvent caliciforme. L'épithélium repose sur une membrane basale continue qui le sépare du tissu conjonctif et des vaisseaux. C'est une hyperplasie complexe portant sur tous les éléments de la muqueuse.

Les *épithéliomes intestinaux typiques* sont également des tubes épithéliaux à revêtement cylindrique rappelant d'assez près l'épithélium intestinal normal. Mais l'on trouve également, soit par transformation d'épithéliome typique, soit primitivement, des cancers constitués par des boyaux cellulaires pleins avec cellules cylindriques seulement à la péri-

([1]) HAUSER. Das Cylinderepithelcarcinom des Magens und des Dickdarms. Jena, 1890.
([2]) P. RAYMOND. Note sur le développement du cancer de l'estomac. *Revue de médecine*, 1889.

phérie, ou encore l'*épithéliome atypique*, alvéolaire ou diffus [1].

Les *glandes de la muqueuse utérine* peuvent, ainsi que les glandes de Lieberkuhn, être considérées comme des diverticules du revêtement de la surface, surtout destinés à fournir à sa rénovation, beaucoup plus qu'à remplir une véritable fonction glandulaire. Aussi ne distinguerons-nous pas dans les néoplasies ce qui peut provenir de l'épithélium de surface ou de celui des tubes glandulaires.

Les néoformations hyperplasiques qui en dérivent, et qui constituent les *polypes muqueux*, sont formées de tubes et de culs-de-sac tapissés



Fig. 57. — Hyperplasie adénomateuse des glandes de Brunner au niveau des bords d'un ulcère simple du duodénum.

A, A', surface de l'ulcère; repose sur un tissu fibreux dense développé aux dépens de la paroi intestinale; après disparition complète de la muqueuse et des musculeuses. — B, B', B'', glandes adénomateuses; l'hypertrophie porte sur la portion sécrétoire des glandes, dont les lobules sont beaucoup plus volumineux et formés d'un plus grand nombre d'éléments que normalement; la texture fine des glandes restant néanmoins normale. — C, muqueuse duodénale avec son épaisseur normale. — D, tuniques musculaires de l'intestin. (Grossissement 7/1.)

d'épithélium cylindrique, plein ou caliciforme, avec kystes, végétations épithéliales intrakystiques, et sont pourvues d'un stroma conjonctivo-vasculaire généralement très développé et pouvant présenter des altérations diverses.

Il faut noter la fréquence de ces altérations adénomateuses, tout à fait

[1] Haussmann, Thèse de Paris, 1882. — Menetrier, Tumeur polypiforme de l'intestin grêle. Soc. anat., 1884.

parallèle à la fréquence des inflammations chroniques de la muqueuse d'une part, et des néoplasies épithéliomateuses d'autre part. Comme dans l'estomac, ces trois sortes d'altérations sont rigoureusement proportionnelles et doivent nous rendre compte de la place exceptionnelle qu'occupent au point de vue de la fréquence des cancers ces deux organes, l'estomac et l'utérus.

Les épithéliomes utérins (en laissant de côté les cancers du col qui se développent aux dépens d'un épithélium pavimenteux stratifié et sont des épithéliomes lobulés ou tubulés) affectent soit le type glandulaire avec une apparence voisine des adénomes, mais se caractérisant par l'infiltration diffuse des tubes épithéliaux proliférés dans les interstices conjonctifs et musculaires, soit la forme atypique de l'épithéliome diffus.

3° Glandes viscérales et parenchymes épithéliaux. — Dans les glandes viscérales, comme le *foie*, les néoformations épithéliales sont plus particulièrement intéressantes à étudier en raison de la texture plus complexe du tissu qui permet de mieux suivre les modifications évolutives hyperplasiques et néoplasiques. L'hyperplasie adénomateuse est commune dans le foie, elle appartient à la plupart des inflammations chroniques de cet organe et se caractérise par le changement dans l'ordination normale des trabécules hépatiques qui, en raison de l'augmentation du nombre de leurs cellules, perdent leur disposition radiée pour se placer en rangées concentriques, anastomosées, formant des nodules hypertrophiques aux dépens de portions plus ou moins étendues des lobules primitifs. C'est là l'*évolution nodulaire*, bien décrite et dénommée par Kelsh et Kiener, et qui constitue seule le véritable *adénome du foie*, c'est-à-dire l'hyperplasie glandulaire bénigne, non infectante, qui respecte les vaisseaux, reste cantonnée dans son siège initial et ne donne pas de métastases; la lésion correspondant aux polyadénomes gastriques, aux polypes muqueux utérins, aux polypes intestinaux, aux adénomes sébacés, etc. Seulement, par une fâcheuse confusion que nous retrouvons à chaque pas dans l'histoire des adénomes, ce que couramment, avec Lancereaux, Sabourin, etc., on appelle adénome du foie n'est pas une hyperplasie glandulaire bénigne, mais bien, ainsi que l'ont montré Gilbert et Derignac, un épithéliome infectant, un cancer du foie [1]. Donc nous entendrons comme adénome ou polyadénome hépatique l'hyperplasie nodulaire avec augmentation de volume des travées hépatiques, par multiplication de leurs cellules et changement dans l'ordination de ces travées. Ces hyperplasies se rencontrent dans les hépatites chroniques et plus particulièrement dans les cirrhoses, dans les cirrhoses alcooliques, principalement de forme hypertrophique, cirrhoses palustres (hépatite nodulaire palustre), les cirrhoses

[1] Kelsh et Kiener, Contribution à l'étude de l'adénome du foie, *Arch. de phys.*, 1876. — Lancereaux, Anatomie pathol. — Sabourin, Contribution à l'étude des lésions du parenchyme hépatique dans la cirrhose. Essai sur l'adénome du foie. Thèse de Paris, 1881. — Derignac et Gilbert, *Gaz. méd. de Paris*, 1884. — Hanot et Gilbert, Études sur les maladies du foie. Paris, 1888.

ou hépatites graisseuses, etc.; on les trouve également dans les régénérations du parenchyme hépatique, soit pathologiques (Hanot, Kahn), soit expérimentales. Et cela nous montre que ce processus est sous la dépendance non seulement des irritations inflammatoires, comme nous en avions depuis longtemps la notion, mais encore et peut-être surtout de l'incitation fonctionnelle dérivant de la suppression d'une quantité importante des éléments destinés à assurer la fonction normale [1].

Dans les faits pathologiques, la formation hyperplasique se montre habituellement sous deux formes distinctes : l'évolution nodulaire où les cellules hépatiques plutôt hypertrophiées sont néanmoins peu modifiées dans leur apparence et vraisemblablement dans leurs fonctions et l'évolution biliaire. Dans un grand nombre d'inflammations chroniques, en effet, tandis que la production exubérante de substance conjonctive enserre les lobules et contribue à l'étouffement de ceux-ci, d'autres présentent une transformation de leurs éléments cellulaires, en cellules petites, cubiques, à gros noyau coloré, semblables à celles des premières voies biliaires, et constituant par leur ordination de véritables néo-canalicules dont l'origine aux dépens des trabécules des lobules, des cellules hépatiques, est manifestement prouvée (Charcot et Gombault, Kelsh et Kiener). Par leur abondance, ces néo-canalicules peuvent constituer une véritable hyperplasie adénomateuse que Kelsh et Kiener [2] ont proposé d'appeler polyadénomes biliaires, et qu'ils mettent en parallèle avec les polyadénomes hépatiques de l'évolution nodulaire. A ces deux formes d'hyperplasie des éléments glandulaires hépatiques correspondent les formes typiques des épithéliomes du foie. L'épithéliome trabéculaire (Hanot et Gilbert) du cancer avec cirrhose correspond au polyadénome hépatique ; on y trouve conservée l'ordination caractéristique des éléments du foie et l'on peut du reste par places prendre sur le fait la transformation des trabécules hépatiques en travées épithéliomateuses. Les éléments néoplasiques sont polyédriques, volumineux, avec un gros noyau, et se distinguent nettement par leurs réactions colorantes des cellules hépatiques. Toutefois ces cellules conservent encore assez de ressemblance avec leur type originel, pour que le diagnostic de cette forme de cancer puisse se faire même à l'examen d'un noyau métastatique d'un autre organe.

Cette forme est d'un intérêt exceptionnel au point de vue de l'étude générale des cancers; si en effet nous pensons que la nature épithéliomateuse maligne du cancer avec cirrhose, de l'adénome de Sabourin, doit être considérée comme hors de doute, et l'envahissement des vaisseaux, la production des métastases en sont une preuve irréfutable, du moins on trouve dans l'examen des foies qui en sont le siège toujours en même

(1) Ponfik, Ueber Leberextirpation. *Jahresb. der schles. Gesell. für vaterl. Kultur*, 1889. — Hanot, De l'hyperplasie compensatrice. De la régénération du foie. *Presse méd.*, 1895. — Kahn, Thèse de Paris, 1897.

(2) Kelsh et Kiener, Note sur les néoformations de canalicules biliaires dans l'hépatite. *Arch. de phys.*, 1876.

temps des lésions simplement hyperplasiques et vraiment adénomateuses, et cela dans un organe atteint d'une forme d'inflammation chronique presque banale ([1]). En sorte qu'on peut y suivre toutes les transitions qui existent entre l'inflammation chronique et l'hyperplasie adénomateuse, entre l'hyperplasie adénomateuse et l'épithéliome. Ce sont des faits de transition, où les étapes du processus sont facilement saisissables, et c'est le grand mérite des travaux de Sabourin de nous avoir ainsi montré l'origine nettement inflammatoire de néoplasies qui peuvent devenir malignes.

Aux polyadénomes biliaires correspondent les épithéliomes hépatiques à cellules prismatiques ou cubiques, qui constituent une forme relativement fréquente de cancer du foie. Quant aux épithéliomes de forme nettement cylindrique, on peut généralement les rattacher à l'évolution néoplasique des épithéliums cylindriques des voies biliaires et de la vésicule.

Soit par transformation des formes précédentes (ce qui est exceptionnel pour l'épithéliome trabéculaire), soit primitivement, en apparence tout au moins, les cancers hépatiques se présentent habituellement, comme épithéliomes atypiques, à cellules polyédriques ou polymorphes, ne rappelant guère plus l'épithélium originel dont elles dérivent (épithéliomes alvéolaires de Hanot et Gilbert).

Nous retrouvons à propos du *rein* des faits de tout point comparables à ceux que nous venons de passer en revue pour le foie. Dans le rein, s'il faut faire une place à part pour les *hétérotopies surrénales*, par malformation embryonnaire, qui se développent dans la capsule ou dans la couche corticale, se présentent le plus souvent avec une infiltration graisseuse de leurs cellules, rappelant les adénomes graisseux, des capsules surrénales, et peuvent être l'origine de néoplasies malignes (Grawitz, Lubarsch, Benecke) ([2]), il existe aussi des formations adénomateuses autochtones. Sabourin a en effet mis hors de doute l'existence de ces formations et leur origine aux dépens des épithéliums canaliculaires; il a de plus démontré leurs connexions avec le processus inflammatoire des néphrites chroniques (cirrhoses rénales) et la possibilité de leur évolution épithéliomateuse maligne. Il décrit deux types d'*adénomes du rein*; à cellules cylindriques et à cellules cubiques; toujours intimement liés à l'évolution de la cirrhose rénale, représentant une lésion systématique de systèmes tubulaires et qui, bien que constitués par une hypergenèse épithéliale active, sont souvent le siège de processus dégénératifs, dégénérescence graisseuse ou formations kystiques. Seulement, pour le rein comme pour le foie, il faut faire les mêmes réserves au sujet de l'emploi du mot « adénome », car la plupart des auteurs qui s'en sont servis l'ont appliqué à de vrais cancers, soit parce que la formation néoplasique conservait l'appa-

([1]) Brissaud, Adénome et cancer hépatiques. *Arch. gén. de méd.*, 1885.

([2]) Grawitz, Die sogenannten Lipome der Niere. *Virchow's Arch.*, 1883. — Benecke. Zur Lehre von der Versprengung von Nebennierenkeimen in die Niere nebst Bemerkungen zur allgemeinen Onkologie. *Ziegler's Beiträge*, 1891. — Lubarsch, Beiträge zur Histologie der vom versprengtem Nebennierenkeimen angehenden Nierengeschwulste. *Virchow's Arch.*, 1894.

rence glandulaire, soit parce qu'il s'agissait de faits où l'épithéliome résultait de la transformation d'adénomes, et où les lésions de l'hyperplasie adénomateuse se présentaient en même temps que la néoplasie épithéliomateuse (Sabourin et Œttinger, Giraudeau et Legrand, etc.) [1].

Il faut en outre ranger à côté des adénomes, et parmi les hyperplasies épithéliales bénignes, vraisemblablement d'origine inflammatoire, bon nombre de formations kystiques des reins, notamment les transformations kystiques généralisées [2] qui constituent ce que l'on a appelé la maladie kystique du rein et où, en même temps qu'une hypergenèse des revêtements épithéliaux, manifestée par la présence de végétations épithéliales intra-kystiques (Gombault et Hommey) [3], il existe des lésions de sclérose et d'artérite chronique (Claude) [4], en somme un processus inflammatoire chronique de tous les éléments de l'organe, fait habituel dans les hyperplasies adénomateuses qui sont toujours de constitution élémentaire complexe.

Les *épithéliomes typiques* du rein sont à cellules cylindriques, prismatiques, ou cubiques, et l'on en peut, suivant leur morphologie, distinguer plusieurs variétés qui sont en rapport avec les modifications des épithéliums dans les inflammations chroniques. La prolifération néoplasique se faisant aux dépens des cellules des tubuli, on trouve, quand la lésion n'est pas encore trop ancienne, les masses épithéliales disposées en cordons hypertrophiques, correspondant aux tubuli transformés, et souvent avec conservation assez prolongée de la membrane propre (Perewerseff) [5]. Plus souvent, au moment de l'observation, ces stades précoces sont dépassés, les tubuli ont éclaté, et les cellules sont groupées en amas, séparés par des tractus conjonctifs minces, et présentant encore à la périphérie le type cylindrique, tandis qu'au centre les cellules sont polygonales ou irrégulières. Enfin, dans l'épithéliome atypique, stade ultime d'évolution, ces derniers éléments prédominent et le type originel est complètement effacé.

Il faut encore, parmi les néoplasies glandulaires, citer celles qui se développent aux dépens du *pancréas*. Les formes hyperplasiques sont peu connues. Les épithéliomes sont de deux types : épithéliome cylindrique attribué par Lancereaux, Bard et Pic [6] à la prolifération néoplasique du

(1) Sabourin, Contribution à l'étude de la cirrhose rénale. Étude de quelques variétés de tumeurs du rein. *Arch. de phys.*, 1882. — Étude de la dégénérescence kystique des reins et du foie. *Arch. de phys.*, 1882. — Étude sur quelques variétés de tumeurs du rein dans la cirrhose rénale. *Arch. de phys.*, 1882. — Sur quelques cas de cirrhose rénale avec adénomes multiples. *Revue de méd.*, 1884. — Les adénomes hémorragiques du rein. *Revue de méd.*, 1884. — Sabourin et Oettinger, Adénome volumineux du rein ayant donné lieu à la production de nodules secondaires dans le poumon. *Revue de méd.*, 1885. — Giraudeau et Legrand. *Gaz. hebd.*, 1887.

(2) Lejars, Thèse de Paris, 1888.

(3) Gombault et Hommey, Du rôle relatif de la sclérose et des lésions épithéliales dans le développement de la maladie kystique du rein. Soc. anat., 1887.

(4) Claude, Maladie polykystique du foie et des reins. *Bull. de la Soc. anat.*, 1896.

(5) Perewerseff, *Virchow's Arch.*, LIX.

(6) Bard et Pic, *Revue de méd.*, 1888.

[P. MENETRIER.]

revêtement des conduits excréteurs, et épithéliomes polyédriques attribués par les mêmes auteurs aux culs-de-sac sécréteurs. Ces épithéliomes pancréatiques présentent fréquemment à l'intérieur de leurs cellules des formations colloïdes ou muqueuses, sous forme de boules incluses dans le protoplasma et qui ont fourni un bon nombre des figures de parasites intra-cellulaires invoqués comme cause des cancers. Il s'agit vraisemblablement d'élaboration incomplète de produits de sécrétion, reste de la fonction en train de disparaître dans les éléments néoplasiques et dont on retrouve l'analogue dans la plupart des épithéliomes d'origine glandulaire.

Après les glandes et à côté, il faut placer les organes épithéliaux qui diffèrent par leurs fonctions des glandes proprement dites, mais sont pourtant de structure très voisine et, en raison de ce fait, présentent des déviations néoplasiques tout à fait comparables.

Au premier rang l'*ovaire*, dont les productions kystiques sont en effet assez semblables aux néoplasies glandulaires pour être communément décrites sous le nom d'adénomes, de cysto-adénomes.

Il est extrêmement difficile d'établir d'une manière indiscutable la classification des néoplasies ovariennes, en raison du mélange qui existe fréquemment entre les diverses formes, et de la grande variété de tissus qui peuvent éventuellement dériver d'éléments aussi complexes que ceux de cet organe. En étudiant la pathogénie des tumeurs, nous avons exposé les raisons qui prouvent l'existence d'une prolifération sans fécondation préalable des cellules ovulaires encore incluses dans leurs follicules de De Graaf. Il en résulte, par un processus comparé à la parthénogenèse des organismes inférieurs, mais qui dans l'espèce paraît identique à celui de la prolifération néoplasique de toutes les autres cellules, des tumeurs pouvant renfermer tous les éléments anatomiques quelconques, parfois même groupés en organes. Ce sont des néoplasies complexes, très complexes, pas plutôt épithéliales que conjonctives, et que nous rangerons dans les tumeurs embryonnaires et parasitaires. Parfois leur structure est relativement simple, telles la plupart des tumeurs mixtes de Poupinel, tels aussi les dermoïdes ovariens. Toutefois, la présence en ces tumeurs d'éléments cellulaires n'appartenant pas à la morphologie normale de la région permet facilement d'en reconnaître l'origine; ces tumeurs doivent être également rangées dans les tumeurs embryonnaires. Mais faut-il généraliser davantage, et avec Pilliet faire de tous les kystes ovariques la conséquence de proliférations ovulaires? Cela, nous ne le pensons pas. L'ovaire possède des appareils épithéliaux, un revêtement de surface à épithélium cylindrique, des cavités à épithélium prismatique et polyédrique, et ces éléments, comme tous les éléments cellulaires de l'économie, sont capables d'hyperplasie ou de prolifération néoplasique. Dans ces évolutions, ils tendent à reproduire dans une certaine mesure les caractères spécifiques des organes qu'ils constituaient : d'où la fréquence des hyperplasies kystiques dérivant de l'évolution typique des follicules; et, toutes les fois que dans les tumeurs ovariques nous rencontrons des éléments épithéliaux semblables aux épi-

théliums normaux de l'ovaire, nous devons forcément conclure à leur origine aux dépens de ces éléments épithéliaux sans besoin d'invoquer la prolifération ovulaire. Nous connaissons d'ailleurs un autre organe, qui peut être le siège de tumeurs à tissus complexes ou de kystes dermoïdes, imputables également à des proliférations ovulaires, c'est le testicule, dans lequel on a pu démontrer jusqu'à une époque assez avancée de la vie la persistance d'ovules primordiaux demeurés inclus dans les tissus depuis les phases embryonnaires de son développement, et si, les tumeurs à tissus complexes et les dermoïdes du testicule sont tout à fait comparables aux tumeurs similaires de l'ovaire, nous n'y retrouvons pas en revanche de néoplasies analogues aux kystes mucoïdes de l'ovaire, preuve que ces derniers sont en relation seulement avec les éléments propres à l'ovaire et non avec les cellules ovulaires.

Il est possible toutefois que, dans un certain nombre de cas, la prolifération hyperplasique porte simultanément sur l'ovule et sur les éléments épithéliaux des follicules, soumis aux mêmes causes irritatives : d'où ces kystes mixtes, muco-dermoïdes, sur lesquels Pilliet se base pour admettre l'identité d'origine des diverses formes.

Le plus grand nombre des tumeurs kystiques de l'ovaire se comportent comme des tumeurs bénignes, non infectantes, et méritent réellement à ce point de vue le nom d'adénomes qui leur est communément donné. Malgré cela, il est extrêmement difficile de donner des caractères anatomiques permettant de les différencier des néoplasies kystiques dont l'évolution est celle des épithéliomes infectants. En dehors du critérium de la malignité fourni par l'envahissement des organes et du péritoine, la structure histologique peut ne pas montrer de différences entre des tumeurs polykystiques restées circonscrites à l'ovaire et celles qui se généralisent. Il est probable que le plus grand nombre des tumeurs polykystiques sont réellement épithéliomateuses et ne doivent leur bénignité relative qu'à l'enkystement par le tissu fibreux des épithéliums proliférés; quand, par suite de la rupture d'un kyste à parois minces, le liquide vient s'épancher dans la cavité péritonéale, les cellules épithéliales en suspension dans le liquide vont infecter la séreuse, se greffer sur les parois, et, ainsi que nous en avons rapporté un exemple, peuvent reproduire au loin un néoplasme semblable à celui qui leur a donné naissance [1].

L'épithélium de la surface est également capable de déviations néoplasiques, les unes bénignes, papillomes probablement d'origine infectieuse, les autres malignes, également de forme papillomateuse (fig. 58), à revêtement cylindrique, et qui s'étendent surtout, par continuité, à la séreuse péritonéale, aux organes du petit bassin et aux régions avoisinantes.

(1) Malassez et De Sinéty, *Arch. de phys.*, 1878-1879-1881. — Quénu, Thèse de Paris, 1881. — Poupinel, Thèse de Paris, 1886. *Arch. de phys.* Soc. anat., 1889. — Pilliet, *Tribune méd.*, 1895. — Menetrier, Kystes multiloculaires des ovaires. Généralisation. Productions secondaires dans l'estomac, le péritoine et la plèvre. Pleurésie hémorragique. *Bull. de la Soc. clin.*, 1885. *France méd.*, 1886.

[P. MENETRIER.]

Nous mentionnerons encore deux organes intéressants surtout en raison de la fréquence de leurs hyperplasies adénomateuses : les capsules surrénales et le corps thyroïde. Les *capsules surrénales* dont Beneke, Lubarsch, considèrent les éléments comme de nature conjonctive, bien qu'au point de vue morphologique (l'origine embryonnaire n'ayant aucune importance pour la détermination de la nature épithéliale ou conjonctive)

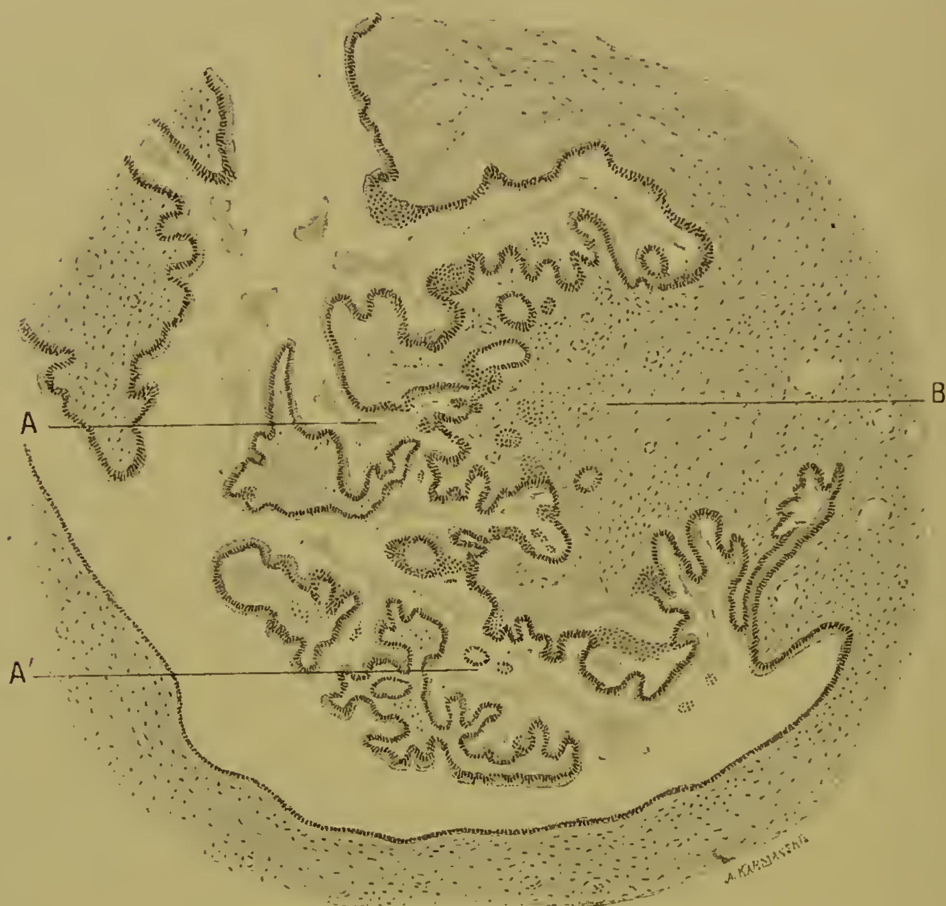


Fig. 58. — Épithéliome papillomateux de l'ovaire.

A, végétations arborescentes tapissées d'un revêtement continu de cellules cylindriques. B, stroma de tissu conjonctif lâche. (Grossissement 55/1.)

ces éléments, dans la couche corticale tout au moins, paraissent bien nettement épithéliaux, présentent des formations hyperplasiques, bénignes, nodulaires, qui ont une particulière tendance à l'infiltration graisseuse (*struma lipomatosa supra renalis*, Virchow) [1].

Pour le *corps thyroïde*, il existe des hypertrophies diffuses de tout l'organe, et des hyperplasies adénomateuses circonscrites où se retrouve toujours, avec des variations considérables de volume, la forme alvéolaire caractéristique de son tissu. Cette forme persiste également dans les

(1) Pilliet, Adénomes des capsules surrénales. Soc. anat., 1888-1889-1892. — Letulle, Surrénalite nodulaire hyperplasique et adénome de la capsule surrénale. Soc. anat., 1892.

épithéliomes typiques, et il semble que l'on puisse établir entre les lésions adénomateuses et épithéliomateuses de cette glande l'existence de relations analogues à celles qui existent entre les adénomes et les cancers du foie, de l'estomac, du rein, etc. (Pilliet)[1]. Dans le cancer du corps thyroïde, persiste aussi à un certain degré la fonction cellulaire, marquée par la présence de matière colloïde au centre des alvéoles épithéliomateux, et même dans les productions métastatiques à distance du foyer primitif; il ne semble pas toutefois que cela corresponde à une conservation des fonctions physiologiques, comme on a pu le soutenir [2].

Variétés macroscopiques et texture des tumeurs épithéliales. — Le stroma des tumeurs. — Si les formes histologiques des néoplasies épithéliales sont naturellement en rapport avec les formes cellulaires qui leur ont donné naissance, l'apparence extérieure, l'aspect à l'œil nu des néoplasmes ne présente pas par contre la même dépendance du siège et du lieu d'origine. Pour toutes les néoplasies quelles qu'elles soient, on peut rencontrer des formes dures et des formes molles, des formes atrophiques ou exubérantes, ulcéreuses ou végétantes, et qui dépendent plus particulièrement du développement et de la texture de la trame conjonctivo-vasculaire, du stroma du néoplasme. Tandis que dans les hyperplasies, adénomes ou papillomes, il est malaisé de déterminer dans quelle mesure les éléments épithéliaux ou conjonctivo-vasculaires sont plus particulièrement en cause, dans les néoplasies épithéliomateuses le processus actif réside essentiellement dans les éléments épithéliaux, les éléments du stroma n'interviennent qu'à titre accessoire et secondaire. Mais, en revanche, par ses vaisseaux, le *stroma* assure la nutrition du néoplasme; par sa trame conjonctive, il en maintient et en soutient les éléments; il peut également en entraver l'extension, représentant dans une certaine mesure un mode de réaction de l'organisme contre le parasitisme cellulaire, contre l'agression des cellules néoplasiques émancipées, qui tendent à envahir les tissus et les organes et qui agissent vraisemblablement sur eux, non seulement par leur présence, mais aussi par leurs produits de sécrétion ou d'élaboration. Il serait toutefois assez difficile de prouver que les diverses variétés du stroma, les diapédèses abondantes qui se rencontrent en certains cas et surtout l'épaississement hypertrophique des tissus fibreux enserrant les nodules néoplasiques, soient dus seulement aux propriétés plus ou moins irritatives des cellules proliférées. La réaction de l'organisme semble également en cause, et

(1) Pilliet. Soc. anat., 1891.

(2) Von Eiselsberg (*Ueber physiol. Funktion einer im Sternum zur Entwickelung gekommenen krebsigen Schilddrüsenmetastase. Arch. für klin. Chir.*, 48) rapporte qu'après l'enlèvement d'un cancer du corps thyroïde, la cachexie qui avait commencé à se manifester, cessa en même temps que se développait un noyau cancéreux secondaire du manubrium sternal, et reparut quand celui-ci eut été enlevé par une seconde opération. Mais il est probable qu'en ce cas la suspension des accidents toxiques était due plutôt au développement de glandules thyroïdes accessoires enlevées par la seconde opération, car une autre métastase formée peu après dans l'omoplate n'empêcha pas le développement des symptômes de la cachexie.

même la réaction locale de tels ou tels tissus. Car il est fréquent de voir des épithéliomes de types cellulaires identiques déterminer chez l'un des tumeurs fibreuses, dures et sèches, par suite de l'exubérance du stroma, et chez l'autre, des masses hypertrophiques mollasses et succulentes, où le stroma reste fibrillaire et disséminé. Car il est également fréquent de voir chez un même sujet, mais dans des organes différents, un même cancer évoluer de façons également différentes.

Le stroma est formé de tissu conjonctif et de vaisseaux. Comme éléments cellulaires, il renferme des cellules conjonctives, cellules plates, cellules fusiformes ou étoilées, à noyau vésiculeux; cellules à protoplasma granuleux (Mastzellen); cellules rondes, lymphocytes; leucocytes à noyau lobé, cellules éosinophiles (M. Labbé) [1]. Les corpuscules à fuchsine, de Russell, sont souvent extrêmement abondants dans le stroma de certains cancers (estomac, intestin, pancréas). On y trouve en outre parfois des éléments anormaux, des cellules géantes, qui tantôt paraissent développées autour de corps étrangers, d'éléments dégénérés, par un phénomène de phagocytose, tantôt correspondent aux cellules géantes qui se trouvent habituellement dans le tissu de granulation.

Le stroma est toujours constitué aux dépens du tissu conjonctif de la région intéressée, tantôt simplement écarté et tassé par l'exubérance de la végétation épithéliale, et se trouvant alors formé des éléments fibreux, élastiques et cellulaires préexistants : tantôt et plus souvent avec une augmentation de ces éléments proportionnelle au développement du néoplasme. Habituellement l'épaississement porte surtout sur le tissu fibreux, qui peut être assez lâche et infiltré de cellules migratrices, ou bien se rapprocher plus ou moins du tissu de cicatrice. Dans certains cancers et notamment dans les épithéliomes pulmonaires, le tissu conjonctif est abondamment pourvu de fibres élastiques. Quant aux autres éléments des régions envahies, glandes, appareils musculaires, tissu osseux, cartilagineux, ils persistent plus ou moins longtemps selon leur texture plus ou moins résistante, mais finissent par subir du fait de la compression des lésions dégénératives qui les font disparaître.

C'est, dans tous les cas, de la structure du stroma que résulte la forme macroscopique des néoplasmes; si la proportion du tissu conjonctif est importante, si ce tissu est fibreux, cicatriciel, la tumeur prend le nom de *squirrhe*; les tumeurs molles, exubérantes, où les cellules prédominent, sont dites *encéphaloïdes* par une analogie grossière avec la masse cérébrale. En général et par suite de cette prédominance des éléments cellulaires, les tumeurs encéphaloïdes ont un accroissement plus rapide et une évolution plus maligne; il se peut toutefois que la mollesse du tissu tienne seulement à la dégénérescence de ses éléments. D'ailleurs, et ainsi que l'a bien montré Cruveilhier, par sa découverte du *suc cancé-*

[1] M. Labbé, Cellules éosinophiles dans la tumeur et les ganglions, dans un cas de cancer pylorique. *Bull. Soc. Anat.*, 1899.

reux (¹), que les tumeurs soient molles ou dures, elles renferment comme élément commun un suc lactescent, visqueux, miscible à l'eau, qu'on peut toujours en extraire par pression, formé de cellules épithéliales atypiques en suspension dans une substance demi-liquide et qui fournit un bon signe diagnostique des cancers épithéliaux, facilement appréciable à l'examen à l'œil nu.

Outre ces formes communes, squirrhe, encéphaloïde, d'autres formes plus rares résultent encore de variétés dans la composition du stroma. Telles sont par exemple les tumeurs décrites autrefois par Robin et Laboulbène [2] sous le nom de *tumeurs hétéradéniques à corps oviformes*, affublées du nom bizarre de *cylindromes* par Billroth [3] et bien étudiées par Malassez [4], qui a montré que dans ces cas il s'agissait d'une variété d'épithéliome cylindrique dont le stroma a subi la transformation myxomateuse et tend à bourgeonner entre les masses épithéliales. Ce sont des néoplasies relativement peu malignes et qui semblent spéciales à certaines régions, face, glandes salivaires, etc. A côté, il faut placer les faits très voisins décrits par Malherbe et ses élèves [5], sous le nom d'*épithéliome polymorphe*, et où l'on trouve également des modifications diverses de la trame, qui peut renfermer, outre les fibres conjonctives et élastiques habituellement présentes, des tissus muqueux, cartilagineux ou osseux. Ces tumeurs offrent à peu près les mêmes prédilections de siège et l'on peut se demander si ces particularités de leur trame ne tiennent pas à la constitution même des tissus où elles se développent, ou bien, comme le pense Quénu, si elles ne résulteraient pas de l'évolution épithéliomateuse d'hétérotopies de la période embryonnaire.

A côté des modifications variables du stroma conjonctif, il faut placer les modifications des vaisseaux. Ceux-ci et surtout dans les tumeurs à croissance rapide ne suivent que très imparfaitement le développement exubérant du tissu néoplasique; le réseau vasculaire de la tumeur est en grande partie formé de vaisseaux nouveaux, à parois mal soutenues par les tissus voisins, présentant des dilatations irrégulières sphériques ou fusiformes, surtout fréquentes dans les formes dites télangiectasiques et particulièrement sujettes à rupture (cancers hématodes), d'où la production d'hémorragies enkystées ou diffuses qui sont pour une bonne part dans les accroissements subits de volume de certaines tumeurs. Les artères de calibre présentent aussi parfois des altérations importantes, une forme d'artérite chronique décrite par Mayor et Quénu.

(¹) Cruveilhier, Réflexions sur les maladies cancéreuses en général. *Bull. de la Soc. anat.*, 1827. — Anatomie path., t. V, p. 167.

(²) Robin et Laboulbène, *Bull. de la Soc. de biol.*, 1853. — Lebert, Atlas d'anat. path.

(³) Billroth, Développement des vaisseaux. Berlin, 1856. — Observations sur les tumeurs des glandes salivaires. *Virchow's Arch.*, 1859. *Arch. der Heilkunde*, 1862.

(⁴) Malassez, Sur le cylindrome. *Arch. de phys.*, 1883.

(⁵) Collet, Tumeurs mixtes des glandes salivaires des lèvres. Thèse de Paris, 1895. — Fillion, Recherches sur la trame connective et les modifications de cette trame dans les épithéliomes de la peau. Thèse de Paris, 1897.

[P. MENETRIER.]

Bien que les lésions de l'appareil vasculaire soient des éléments accessoires dans le processus néoplasique, elles n'en sont pas moins de grande importance au point de vue de l'évolution et des altérations secondaires que peuvent présenter les tumeurs. Leur importance au point de vue de l'évolution du mal nous est prouvée par la manière dont s'effectue l'extension du néoplasme et l'envahissement à distance par les éléments épithéliaux qui pénètrent les parois vasculaires et se disséminent en suivant le cours de la circulation sanguine ou lymphatique.

D'autre part, ces altérations vasculaires, cette fragilité des vaisseaux de formation nouvelle, l'existence également fréquente de lésions vasculaires d'autre nature, athéromateuses notamment, expliquent que les tissus de néoplasmes dont la croissance rapide, exubérante, exige une grande consommation de matériaux nutritifs, soient particulièrement sujets aux phénomènes de dégénérescence, tout comme les tissus normaux et plus que les tissus normaux.

De ces *dégénérescences*, un grand nombre en effet sont banales, telles qu'on en peut trouver en tous processus pathologiques où se rencontrent de semblables conditions nutritives défectueuses. Telles la *dégénérescence graisseuse*, fréquente dans toutes les variétés de néoplasmes, mais surtout dans les formes molles, médullaires ou encéphaloïdes où elle représente le mode le plus habituel de la mort des cellules néoplasiques. Tout à côté on peut mettre les diverses variétés de nécroses cellulaires et dont les réactions colorantes se rapprochent plus ou moins de celles de la dégénérescence caséeuse.

La *dégénérescence colloïde* est spéciale aux épithéliomes thyroïdiens. Mais on donne également le même nom à une dégénérescence dont les apparences sont assez semblables et qui est particulièrement fréquente dans les cancers cylindriques de l'estomac (fig. 59), de l'intestin, de la vésicule biliaire et des ovaires. La dégénération porte habituellement en même temps sur les éléments cellulaires et sur le stroma. Ces formes de cancer prennent dans leurs métastases péritonéales un développement considérable, formant des masses énormes qui distendent la cavité abdominale et constituent la péritonite colloïde ou gélatineuse des chirurgiens.

D'autres dégénérescences encore sont particulières à certaines cellules et plus ou moins en rapport avec l'évolution normale déviée dans le processus néoplasique. La *dégénérescence muqueuse* habituelle également dans les épithéliomes cylindriques et certains épithéliomes glandulaires. La *dégénérescence cornée*, qui, ainsi que nous l'avons vu, n'est pas exclusivement réservée aux épithéliomes d'origine ectodermique. Ces dégénérescences peuvent n'intéresser que partiellement les éléments cellulaires et sont alors plus particulièrement curieuses, puisqu'elles représentent des inclusions cellulaires souvent prises pour des parasites.

Ces dernières sortes de dégénérescences sont en rapport avec la fonction et l'évolution normales des cellules. C'est dans le même sens que l'on doit interpréter la présence de pigments dans les éléments épithéliaux de

certains cancers. La présence de matière mélanique dans les cellules épithéliales des tumeurs n'est pas particulière aux épithéliums d'une seule région, et peut même se rencontrer dans les néoplasies développées aux dépens de tissus non pigmentés normalement ou sans pigment noir comme le foie (Belin) [1]. Le plus souvent *l'épithéliome mélanique* a son point de départ dans le revêtement cutané dont les cellules ont normalement la propriété d'élaborer du pigment, et plus particulièrement aux dépens de nævi pigmentaires. La présence de matière pigmentaire dans ces tumeurs doit du reste être considérée comme un rappel des fonctions des cellules primitivement intéressées, et ne saurait être rapprochée de la mélanose, affection non néoplasique et peut-être parasitaire.



Fig. 59. — Cancer de l'estomac. — Épithéliome atypique en dégénérescence colloïde.

Un alvéole du cancer, tapissé irrégulièrement en A, A', A" d'un épithélium polymorphe, polyédrique ou cylindrique et renfermant dans sa cavité une masse colloïde amorphe et translucide C, C' avec des cellules épithéliales desquamées, globuleuses et chargées de matière colloïde B. — D, D', stroma conjonctif limitant les alvéoles. (Grossissement 250/1.)

Les dégénérescences peuvent intéresser à la fois la trame et les cellules; nous avons déjà parlé des dégénérescences hyaline et muqueuse du stroma et des vaisseaux; la *calcification* peut également frapper les unes et les autres; on rencontre ainsi des corps calcaires, concentriques dans les cancers du sein (Ackermann, Aoyama) [2], du poumon (Langhans), dans les kystomes et papillomes de l'ovaire (Flaischlen) [3]; nous en avons observé dans un cancer des voies biliaires. Cela toutefois ne justifie pas la dénomination de psammo-carcinome employée par quelques auteurs.

Il faut enfin tenir compte dans les variétés de forme et d'évolution que présentent les tumeurs de l'influence possible des processus infectieux.

[1]) J. Belin, *France méd.*, 1887.
[2]) Ackermann, *Virchow's Arch.*, XLV. — Aoyama, *Ibid.*, CVI.
[3]) Flaischlen, *Zeit. für Geburtsh.*, 1881.

[P. MENETRIER.]

Les néoplasmes superficiels ou qui se développent sur le trajet des conduits en rapport avec l'extérieur s'infectent d'autant plus facilement qu'ils sont formés de tissus hâtivement développés, mal irrigués et mal nourris, avec des foyers étendus de dégénérescence par nécrobiose ou par hémorragie. C'est à cette influence qu'il faut attribuer l'ulcération des cancers, de la peau, des glandes cutanées, des muqueuses, de l'estomac, de l'utérus, etc., et les sécrétions purulentes et sanieuses qui se développent à leur surface et qui représentent la fermentation microbienne des tissus dégénérés. Toutefois et sauf de rares exceptions, comme l'observation de Baumgarten, où des bacilles tuberculeux infectaient les cellules cancéreuses d'un épithéliome du larynx, c'est habituellement sur les éléments du stroma conjonctivo-vasculaire que s'exerce l'action des parasites, déterminant la production de diapédèses leucocytiques, et l'accumulation de cellules migratrices au pourtour et même à l'intérieur des foyers épithéliomateux, allant parfois jusqu'à la production de pus collecté en abcès dans les espaces conjonctifs du voisinage. Il ne faudrait pas cependant, au simple examen histologique, conclure de l'abondance des cellules migratrices au pourtour des épithéliomes proliférés à l'intervention d'une infection microbienne ; la cellule épithéliomateuse semble aussi agir sur les tissus voisins comme un élément irritatif et parasitaire et susciter les réactions diapédétiques ou sclérosantes du stroma, l'intensité de ces réactions paraissant d'ailleurs tenir plutôt aux propriétés réactives individuelles, qu'à la nature même de la tumeur.

II. — NÉOPLASIES DÉVELOPPÉES AUX DÉPENS DES TISSUS CONJONCTIVO-VASCULAIRES

Aux dépens des tissus de substance conjonctive se développent également des néoplasies malignes, infectantes, des hyperplasies simples ou complexes et des malformations tenant à un vice quelconque du développement : en somme, des altérations de même ordre que celles étudiées à propos des tissus épithéliaux et qui peuvent aussi être considérées comme affectant entre elles les mêmes rapports. Elles sont pareillement le résultat de proliférations cellulaires, et chacune des cellules de la série conjonctive capable de prolifération peut être le point de départ d'un type néoplasique. En outre, et comme pour les épithéliums, cette prolifération peut se faire soit en conservant plus ou moins la forme cellulaire normale, auquel cas les néoplasies se confondent avec les hyperplasies de tissu, soit en présentant des altérations morphologiques semblables à celles qui se rencontrent dans les inflammations aiguës ou chroniques des tissus de la série conjonctive. En règle, les tumeurs conjonctives typiques ne sont jamais malignes et la malignité est d'autant plus accusée que la déviation inflammatoire du type cellulaire est elle-même plus prononcée.

L'étude et le classement des néoplasies conjonctives sont toutefois singulièrement plus difficiles que pour les néoplasies épithéliales, et cela en raison de la plus grande variété morphologique des tissus de substance conjonctive qui tient aux fonctions spéciales de leurs cellules; en raison surtout de la peine qu'on éprouve à identifier sûrement et à spécialiser chacune des variétés de cellules d'origine conjonctive et chacune des variétés de leurs déviations pathologiques.

La fonction des éléments conjonctifs influe considérablement sur la morphologie des tissus qu'ils constituent, puisque cette fonction consiste précisément dans l'édification de ces tissus. Au contraire des éléments épithéliaux qui n'élaborent et ne sécrètent guère que des substances solubles ou liquides, en tous cas tôt enlevées par les vaisseaux ou les conduits glandulaires, les éléments de la série conjonctive élaborent surtout des substances solides, des fibres (fibres lamineuses ou élastiques), des masses hyalines (cartilage) ou des composés plus durs, à la fois organiques et minéraux (os), qui ne sont pas éliminés au dehors ou entraînés par la circulation, mais s'accumulent autour des cellules qui ont présidé à leur formation, constituant la trame de soutien, la charpente de l'organisme. Il en résulte que ces tissus, relativement pauvres en cellules, sont en majeure partie formés de substances inertes([1]). Or, dans les processus que nous étudions ici, où la prolifération, la multiplication cellulaires jouent le rôle principal, nous devons surtout nous occuper des éléments vivants, des cellules, seules actives en cette manière ; et justement ces éléments tiennent à l'état normal une place relativement effacée dans les tissus de nature conjonctive, dont toute l'importance fonctionnelle vient des substances intercellulaires.

Aussi quand, du fait des irritations inflammatoires, les fonctions des cellules conjonctives sont troublées, c'est par la formation vicieuse des substances intercellulaires que se marque l'influence nocive; et quand, dans les processus néoplasiques, la fonction des cellules en prolifération indéfinie est entravée ou complètement perdue, il en résulte comme

([1]) Nous laissons ici complètement de côté les théories ingénieuses mais insuffisamment prouvées de Grawitz, sur les cellules dormantes et la nature cellulaire des substances intercellulaires. D'après Grawitz et ses élèves, il existe dans le tissu conjonctif des cellules qui à l'état normal ne sont pas décelables par nos réactifs colorants, le protoplasma est fibrillaire et le noyau invisible, ce sont les cellules dormantes. Mais que survienne une irritation inflammatoire, les noyaux se chargent de chromatine, s'entourent d'un corps cellulaire individualisé et entrent en multiplication active. La substance fondamentale des cartilages résulte également de la transformation de cellules et n'est pas un produit d'excrétion cellulaire; elle est tout entière une matière vivante qui est capable de reprendre la forme cellulaire sous l'influence de troubles nutritifs. Enfin les tissus complexes, adipeux, musculaire et nerveux ne dérivent pas de cellules isolées, chaque cellule adipeuse et chaque fibre musculaire sont des éléments composés dérivant de la fusion de beaucoup de cellules, et dans les divers troubles nutritifs, dans l'inflammation, la formation des tumeurs, ces éléments d'organisation élevée sont redécomposés en leurs éléments cellulaires constituants, comme ils l'étaient à la phase embryonnaire. — GRAWITZ, *Deutsche med. Woch.*, 1892. *Berliner klin. Woch.*, 1892. *Arch. für path. Anat.*, CXXVII. — KRIECKHEFEL, *Arch. für path. Anat.*, CXXIX. — HEIDEMANN, *Ibid.* — TENDERICH, *Ibid.*, CXXXI. — SCHMIDT, *Ibid.*, CXXXIII.

[P. MENETRIER.]

trouble fonctionnel un bouleversement complet de l'apparence du tissu, qui ne renferme plus que peu ou pas de substance intercellulaire et diffère alors bien plus de l'état normal que les tissus épithéliaux intéressés par des processus semblables. D'où une particulière difficulté de préciser la filiation des néoplasies encore aggravée par le doute où nous sommes sur le degré de spécificité des éléments cellulaires de la série conjonctive et sur les rapports génétiques qui les unissent soit à l'état normal, soit à l'état pathologique.

Il s'agit là, en effet, de tissus qui présentent, malgré leurs variétés morphologiques, une parenté évidente tenant pour la plupart à leur origine embryonnaire commune aux dépens de cette portion non différenciée du feuillet moyen qu'on nomme le mésenchyme. Parmi les principaux types cellulaires de ces tissus, nous citerons : pour le tissu conjonctif proprement dit, lâche ou modelé, les cellules fixes, cellules plates ou ramifiées; les cellules migratrices, éléments leucocytiques mobiles; les clasmatocytes de Ranvier, éléments leucocytiques fixés et qui paraissent identiques aux cellules plasmatiques de Waldeyer, aux mastzellen d'Ehrlich; puis et avec une différenciation fonctionnelle plus accusée, les cellules adipeuses, les cellules pigmentaires.

Pour les tissus spécialisés de la série conjonctive, nous avons : le tissu cartilagineux et la cellule cartilagineuse, chondroblaste; le tissu osseux et les cellules osseuses, ostéoblastes, odontoblastes; la moelle osseuse formée de cellules conjonctives plates ou anguleuses, de cellules adipeuses, de cellules migratrices, de cellules rouges à noyau, de cellules à noyaux multiples. Le tissu vasculaire avec les cellules endothéliales et les cellules vasoformatives de Ranvier. Le tissu lymphatique avec les leucocytes, les endothéliums et les cellules du réticulum.

Enfin le tissu musculaire lisse avec ses fibres-cellules.

Dans quelle mesure ces éléments sont-ils apparentés les uns aux autres et peuvent-ils, soit directement, soit après prolifération, s'engendrer les uns les autres? Et comme conséquence, devrons-nous admettre pour tous un certain nombre de types néoplasiques communs, ou bien pourrons-nous considérer la possibilité d'autant de déviations inflammatoires ou néoplasiques que de types cellulaires distincts?

L'opinion la plus communément adoptée est que les divers éléments de la série conjonctive sont équivalents, sinon directement, au moins par prolifération; on l'exprime en disant que les cellules conjonctives jeunes, revenues par prolifération *à l'état embryonnaire*, peuvent donner naissance et quelle que soit leur origine à toutes les variétés de cellules de la série conjonctive. La qualification de cellules embryonnaires exprime alors non seulement une ressemblance morphologique avec les cellules de l'embryon, mais encore une identité de propriétés, la possibilité de former des éléments multiples par prolifération ultérieure. Il fut un temps où l'on admettait également que de ces cellules embryonnaires pouvaient résulter des éléments épithéliaux; même restreinte aux tissus

de la série conjonctive, cette hypothèse ne nous paraît pas plus juste. Le contrôle en est toutefois beaucoup plus difficile en raison des modifications plus considérables que les processus inflammatoires et régénératifs apportent à la morphologie des tissus conjonctifs ; en raison aussi de la multiplicité des éléments en cause et de la présence habituelle de cellules mobiles, migratrices.

Ce fut un point longuement et longtemps contesté que la question de savoir dans quelle mesure les éléments migrateurs et les éléments fixes du tissu conjonctif participent aux néoformations inflammatoires, aux produits nodulaires des maladies infectieuses, à la constitution du pus ; les travaux et les théories de Cohnheim, de Metchnikoff, nous ont aujourd'hui fixés sur ce point ; mais si nous savons quelle part les leucocytes prennent à la constitution des exsudats inflammatoires, nous sommes moins édifiés sur leur rôle dans le processus ultérieur de réparation, de reconstitution des tissus. Participent-ils à la formation de la cicatrice et du tissu fibreux qui la constitue ? Les premières expériences de Ziegler [1] paraissaient le prouver ; aujourd'hui, Ziegler [2] lui-même et nombre d'autres observateurs n'admettent plus la possibilité de cette transformation évolutive des cellules migratrices ; Metchnikoff la soutient encore, mais il ne fournit, comme faits indiscutables à l'appui de son opinion, que l'observation des phénomènes inflammatoires provoqués expérimentalement sur la queue de têtards de batraciens [3]. Il s'agit là d'animaux inférieurs, encore incomplètement développés ; l'observation porte sur des organes temporaires, et rien ne nous prouve que dans ces conditions la différenciation des cellules mésodermiques soit complètement achevée. Nous savons, du reste, par les travaux de Ranvier [4], quelles formes prennent les leucocytes qui se fixent dans les tissus ; ce sont les clasmatocytes, éléments spéciaux, que ni leurs apparences, ni leurs fonctions ne permettent de confondre avec les cellules connectives.

Donc, jusqu'à présent, rien ne prouve que les leucocytes soient capables de donner naissance à des cellules connectives. Ce sont ces dernières qui, par leur prolifération, sous l'influence des causes inflammatoires, dans la réparation des plaies ou des pertes de substance, constituent la masse principale du tissu de granulation qu'on appelle communément cellules embryonnaires. Ce sont des éléments arrondis, à gros noyau, unique, à protoplasma en couche très mince périphérique. Que ces éléments dérivent de la prolifération des cellules fixes du tissu conjonctif, le fait n'est pas douteux, mais en vertu de leurs propriétés supposées de cellules embryonnaires, sont-elles capables d'édifier des tissus différents de celui dont elles proviennent ? En aucune manière. Elles édifient le tissu

(1) Ziegler, Ueber die pathologische Bindegewebsneubildung, 1875.
(2) Ziegler, Congrès de Berlin. *Centr. fur allg. Path.*, 1890. — Nikiforoff, Beiträge zur pathol. Anatomie, 1890.
(3) Metchnikoff, Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Paris, 1892.
(4) Ranvier, *Comptes rendus*, 1892.

de cicatrice, qui est un tissu conjonctif fibreux, anormal par la disposition vicieuse de ses éléments et par leur peu de vitalité, et aucun autre élément n'y apparaîtra dont la présence ne soit justifiée par l'existence antérieure de germes de même nature. Que l'on étudie les cicatrices de quelque région que ce soit, et toujours le tissu de granulation donnera naissance uniquement à du tissu fibreux; si à la peau il se reforme un épiderme superficiel, c'est qu'il provient de l'épiderme ancien végétant à la surface; si sur une muqueuse il se reforme une couche épithéliale, également elle provient de l'épithélium ancien, etc. Ainsi cette prétendue plasticité des cellules embryonnaires aboutit uniquement à l'édification du tissu le plus pauvre qui se puisse trouver.

Dans les tissus inflammatoires, dans le tissu de granulation, se forment aussi des vaisseaux, des néo-capillaires à parois d'abord *embryonnaires* (nous employons le terme habituellement usité) et qui, ultérieurement dans la cicatrice, peuvent persister et présenter même un degré d'organisation plus élevé, jusqu'à une paroi artérielle complète. Ces néo-vaisseaux sont-ils une simple adaptation fonctionnelle des éléments conjontifs proliférés et peuvent-ils résulter, comme l'a cru Rindfleisch, d'une canaliculisation du tissu de granulation par ordination et juxtaposition de ses éléments cellulaires limitant la paroi des conduits, ou bien dérivent-ils exclusivement de la prolifération des vaisseaux préexistants par le mécanisme des pointes d'accroissement et des cellules vaso-formatrices, et ces dernières, qui sont des éléments à fonction et destination vasculaire, peuvent-elles apparaître indépendamment dans les tissus inflammatoires aux dépens et par transformation des cellules conjonctives proliférées? La question a été tranchée en sens divers; elle est, en effet, bien difficile à résoudre en raison des conditions complexes de l'observation histologique des tissus enflammés et de l'impossibilité où l'on se trouve le plus souvent d'établir avec certitude les connexions des réseaux vasculaires observés; toutefois, si l'on tient compte de la manière dont se vascularisent, sous l'influence des processus inflammatoires, les tissus non vasculaires de la série conjonctive (cartilage, cornée, etc.), si l'on tient compte aussi des observations concernant le développement normal de l'appareil vasculaire qui s'étend par bourgeonnement sans s'adjoindre des réseaux vasculaires formés indépendamment, les cellules vaso-formatives, représentant des formations de même ordre que les pointes d'accroissement des capillaires [1] et comme elles toujours en connexion avec les capillaires déjà formés [2], on devra conclure que toutes les probabilités sont en faveur de l'origine exclusive des vaisseaux des tissus néoformés aux dépens des vaisseaux anciens de la région intéressée ou des régions avoisinantes [3].

(1) Mathias Duval, Précis d'histologie.
(2) P. François, Recherches sur le développement des vaisseaux et du sang dans le grand épiploon du lapin. *Arch. de biol. de Van Beneden*, 1895.
(3) D'après Cornil, les cellules fixes du tissu conjonctif seraient cependant capables de former

Il nous paraît donc impossible d'admettre l'indifférence évolutive des cellules conjonctives, la faculté pour elles sous l'influence des irritations inflammatoires, de transformations en des types cellulaires différents de celui qui leur a donné naissance; mais il y a des évolutions possibles de ces éléments, et à vrai dire les états par lesquels ils peuvent passer, sont assez différents morphologiquement pour justifier les difficultés d'interprétation au sujet de leurs formes spécifiques. Normalement d'abord, il semble bien que les cellules conjonctives soient capables de l'évolution en cellules adipeuses, en cellules pigmentaires, et même en cellules osseuses, comme paraît le prouver l'ossification des tendons aux dépens d'éléments purement fibreux; et dans les états pathologiques, l'adipose des tissus d'inflammation chronique, même de formation nouvelle, comme les fausses membranes des séreuses, ainsi que l'ossification de ces mêmes fausses membranes, comme on l'observe dans la plèvre par exemple, sont des faits d'interprétation évidente. Mais c'est surtout dans les états inflammatoires, soit aigus, soit chroniques du tissu conjonctif, que nous trouvons les plus grandes variétés de la morphologie des cellules, et par suite de leurs troubles fonctionnels, de l'élaboration vicieuse des substances intercellulaires, les plus grandes modifications de texture du tissu lui-même. Dans les bourgeons charnus des plaies, le tissu de granulation est formé de cellules rondes à gros noyau et peu de protoplasma, la substance intercellulaire est demi-liquide; dans les inflammations subaiguës ou chroniques du chorion de certaines muqueuses, ce sont des cellules étoilées avec une substance fondamentale muqueuse. On rencontre des cellules allongées en fuseau, avec un noyau ovoïde, et formant par leur juxtaposition une sorte de tissu fasciculé, avec peu de substance fibreuse, dans les parois d'abcès du tissu cellulaire à évolution subaiguë ou chronique; enfin, dans les tissus cicatriciels, une substance fibreuse dense et de très rares cellules aplaties, fusiformes ou étoilées. Ces apparences plus ou moins distantes de l'état normal, correspondent à des troubles fonctionnels plus ou moins accusés, dus à l'action des irritants inflammatoires et représentent, non, comme on le considère généralement, des stades évolutifs semblables au développement embryonnaire du tissu conjonctif, mais des états pathologiques des cellules, plus ou moins accusés selon les cas et que nous retrouverons semblables dans les types néoplasiques, exactement comme nous avons vu les néoplasies épithéliales superposables aux déviations inflammatoires des diverses variétés de cellules épithéliales.

On peut donc, en somme, conclure à une spécificité aussi manifeste pour les cellules de la série conjonctive que pour les cellules épithéliales et par conséquent classer chaque type néoplasique en partant du type cellulaire normal dont il dérive.

des néo-capillaires dans les tissus inflammatoires, tout comme les cellules endothéliales vasculaires. — CORNIL, Physiologie pathologique des thromboses et des coagulations sanguines. Congrès de Moscou. *Presse méd.*, 1897.

La chose est facile pour les tumeurs typiques, qui d'ailleurs ne sont pour la plupart que des hyperplasies de tissu; et aussi pour les tumeurs métatypiques, déjà malignes et envahissantes, mais présentant encore dans une partie de leur masse, tout au moins, des éléments semblables à ceux du tissu matriciel.

Il est au contraire extrêmement difficile de préciser l'origine exacte des tumeurs conjonctives atypiques, parce que, ne présentant ni une texture, ni des éléments qui correspondent exactement à un tissu normal déterminé, elles se développent toujours dans des tissus qui renferment plusieurs variétés différentes d'éléments cellulaires. Il faut, en effet, dans les tumeurs conjonctives comme dans les tumeurs épithéliales distinguer dans la masse des tissus proliférés, quels sont les éléments néoplasiques dont la prolifération constitue l'essence même du processus morbide, et les éléments qui ne sont entrés que secondairement en prolifération, à titre accessoire; distinguer en somme le néoplasme et son stroma. Ce dernier, comme nous l'avons vu précédemment, est toujours formé aux dépens du tissu conjonctif et des vaisseaux de la région, il se distingue donc facilement du tissu épithélial même atypique; tandis que dans les néoplasies conjonctives, il se trouvera toujours formé d'éléments de même nature et de même espèce que le néoplasme, d'où une confusion d'autant plus malaisée à éviter, que si l'on cherche à reconnaître l'origine de la tumeur en se guidant sur ceux de ses éléments qui se rapprochent le plus de la morphologie normale, on peut fort bien considérer comme néoplasiques tel ou tel des éléments du stroma, ou des vaisseaux dont la prolifération est secondaire et accessoire.

Faute de leur trouver un tissu normal exactement semblable, les néoplasies conjonctives atypiques sont généralement comparées aux tissus de l'embryon. « Ce sont des tumeurs constituées par du tissu embryonnaire pur, ou subissant une des premières modifications qu'il présente pour devenir un tissu adulte » (Cornil et Ranvier). En réalité, elles trouvent bien plus facilement leurs analogues dans les tissus inflammatoires. Pour les tumeurs d'origine conjonctive en effet, plus encore que pour les tumeurs épithéliales, la limite entre les processus néoplasiques et purement inflammatoires, est difficile à marquer; il existe des similitudes étroites entre les diverses formes de ces néoplasies et les processus réactionnels, des tissus conjonctivo-vasculaires, aux diverses agressions nocives, parasitaires ou autres. Aussi a-t-on pu placer en séries presque parallèles les divers degrés de l'inflammation conjonctive et les principales formes des néoplasmes sarcomateux. Le sarcome à cellules rondes à côté du tissu de granulation des bourgeons charnus; le fibro-sarcome et les tissus des parois des abcès chroniques, le fibrome et les cicatrices. Ce sont là des analogies d'apparence qui n'autorisent pas une assimilation des processus, et montrent simplement dans un cas comme dans l'autre l'état morbide, pathologique des cellules. Si le tissu que ces cellules constituent présente une apparence anormale, cela tient justement au

trouble des fonctions, qui supprime ou entrave l'élaboration des substances intercellulaires. Aussi la comparaison avec les tissus de l'embryon, ne nous paraît pas plus justifiée ici que pour les néoplasmes épithéliaux; chez l'embryon nous trouvons des cellules jeunes, dont la fonction n'a pas encore commencé, mais va se développer au fur et à mesure de leur évolution progressive, tandis que les soi-disant cellules embryonnaires des néoplasies sont des cellules malades, dont la fonction est si complètement perdue qu'elle ne reparaîtra jamais plus, et c'est pourquoi dans ces néoplasies les formes dites adultes ne succèdent jamais aux formes dites embryonnaires; tandis que trop fréquemment les formes embryonnaires dérivent des formes adultes; elles représentent en effet un degré d'altération plus prononcé.

Pour passer en revue les diverses variétés de tumeurs développées aux dépens des tissus conjonctivo-vasculaires, nous étudierons d'abord les *tumeurs typiques*, qui pour la plupart ne sont que des hyperplasies inflammatoires ou fonctionnelles, ou des malformations de développement; en les désignant par le nom du tissu qui les constitue principalement (fibrome, ostéome, etc.). Puis les *tumeurs métatypiques* et *atypiques* généralement malignes et que nous désignerons sous le nom générique de *sarcomes*, que nous appliquerons ainsi à toutes les tumeurs malignes, les néoplasies vraies de la série conjonctive, exactement comme nous avons appliqué le terme épithéliome à toutes les tumeurs malignes, les néoplasies vraies de la série épithéliale. Nous distinguerons les diverses variétés de ces tumeurs en ajoutant au terme sarcome, le nom du tissu matriciel dans les cas où celui-ci peut être reconnu (chondro-sarcome, ostéo-sarcome, sarcome endothélial, etc.) et dans les cas où cette origine ne peut être précisée, en indiquant la forme cellulaire prédominante (sarcome à cellules rondes, à cellules fusiformes, à cellules géantes). En matière de tumeurs, la terminologie a toujours été si variable, qu'il est surtout nécessaire de bien préciser le sens des termes que l'on emploie, sans qu'il soit utile d'exposer longuement les raisons de ses préférences.

A. **Tumeurs typiques. — États hyperplasiques. — Malformations et hétérotopies.** — *Fibromes.* — Les fibromes (fig. 60) se présentent soit en noyaux circonscrits, uniques ou plus souvent multiples, soit en infiltration diffuse dans une partie du corps, soit enfin en hyperplasie systématique plus ou moins étendue d'un appareil organique. Ils peuvent se rencontrer dans tous les tissus, mais principalement dans la peau, les nerfs, le périoste, les fascia, l'utérus, l'ovaire, la mamelle, l'intestin, les reins, etc.

On distingue des fibromes durs et des fibromes mous, formés les uns et les autres de fibres lamineuses, denses et serrées dans les premiers; lâches et ondulées, parfois œdémateuses dans les seconds, et de cellules conjonctives assez rares, plates, fusiformes ou ramifiées, avec par places, dans les formes à accroissement rapide, des nids de petites cellules

rondes, qui paraissent les centres de prolifération du tissu. Les fibromes sont en somme essentiellement constitués par du tissu lamineux, ayant la signification morphologique de substance intercellulaire, les phénomènes prolifératifs y sont réduits au minimum ; aussi doit-on les considérer plutôt comme l'expression de troubles de la fonction élaboratrice des cellules conjonctives, que comme représentant un processus néoplasique véritable.

Du reste ils confinent par tant de points aux formations inflammatoires, que le tissu de cicatrice même pourrait en être pris comme type



Fig. 60. — Fibrome sous-épidermique de la lèvre.

A, A', revêtement épidermique aminci au centre de la tumeur, avec disparition des papilles. — B, tissu fibromateux adulte, parcouru de rares vaisseaux et formé de fibres lamineuses diversement ondulées, avec de très rares éléments cellulaires. (Grossissement 18/1.)

histologique, et plus encore le tissu des cicatrices exubérantes des chéloïdes, qui même dites spontanées (¹), sont toujours la conséquence d'une irritation inflammatoire ou traumatique, et peut-être d'une influence infectieuse (²). Un très grand nombre de lésions de fibromatose sont en effet manifestement d'origine inflammatoire ; ce sont des hyperplasies complexes avec prédominance des tissus fibreux, qui selon les organes sont tantôt rangées dans les inflammations chroniques interstitielles et tantôt dans les tumeurs, dans le sein, par exemple, la maladie kystique, les fibromes lacunaires, l'adéno-fibrome sont considérés comme tumeurs.

(¹) Bouzon, Étude sur la chéloïde spontanée multiple. Thèse de Paris, 1895.

(²) Lefranc, Les syphilides à cicatrisation chéloïdienne. Thèse de Paris, 1894. — Marie, Soc. méd. des hôp., 1895.

alors qu'il ne viendrait à l'esprit de personne de ranger dans la même classe de formations pathologiques, la sclérose pulmonaire avec dilatations des bronches ; il s'agit pourtant de processus tout semblables. A l'infection, il faut également rapporter les hyperplasies diffuses de la peau et des membres, qui constituent l'*éléphantiasis nostras*, et qui sont habituellement causées par l'action du streptocoque (Achalme) ; aux irritations de toutes causes, les formations papillomateuses où l'hyperplasie conjonctive tient une place importante à côté de l'hyperplasie épithéliale.

Les formations fibreuses exubérantes constituent aussi une bonne part des malformations du développement siégeant en divers tissus, soit à la peau où elles participent à la structure des *nævi papillomateux*, et surtout de ces tumeurs si variées dans leur forme, leur consistance, leur volume, et leur nombre que l'on appelle *molluscum* (fig. 61). Ce sont

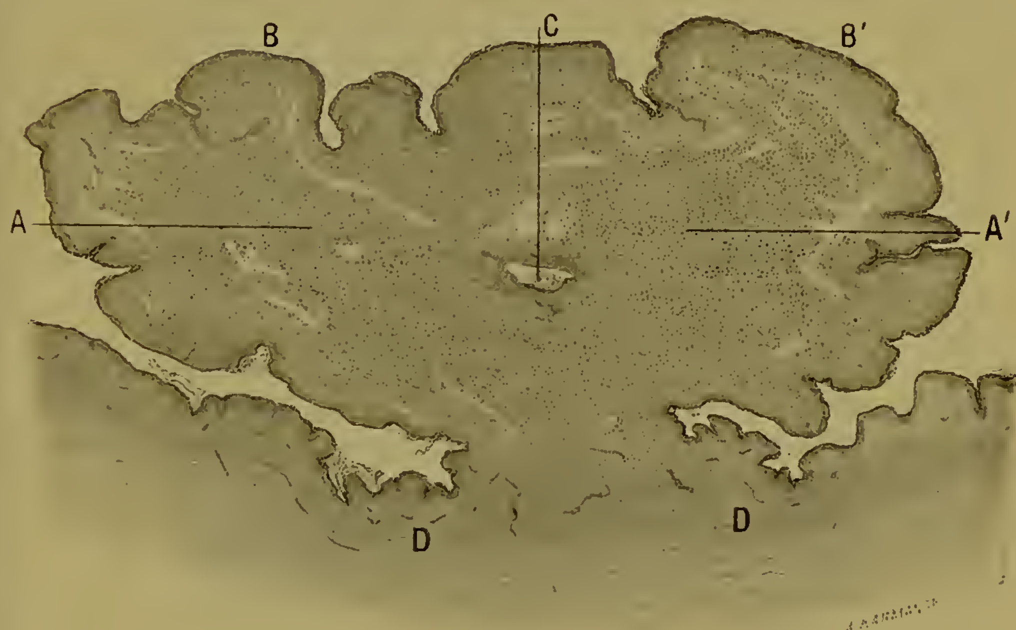


Fig. 61. — Molluscum congénital.

A, A', tissu propre du molluscum, formé de tissu conjonctif et des cellules des nævi, hétérotopiques et peut-être d'origine épithéliale. — B, B', couche épidermique de la surface. — C, une dépression de l'épiderme, coupée en travers. — D, D', pédicule de la tumeur, se continuant avec la peau normale. (Grossissement 18/1.)

des hyperplasies de tissu conjonctif lâche, parfois œdémateux ou myxomateux et intéressant généralement l'ensemble des éléments constituants du derme ou de l'hypoderme[1]. Là encore les lésions représentent plutôt une anomalie de la formation conjonctive qu'une prolifération néoplasique véritable. De même paraît évidente l'influence d'une perturbation fonction-

[1] Besnier, Les dermatofibromes. *Annales de derm.*, 1880. — Marfan, Étude sur le molluscum simplex de la grande lèvre. *Arch. de tocologie*, 1882. — Pilliet et Mauclaire, Soc. anat., 1892.

nelle, dans le cas où la fibromatose se montre avec une systématisation manifeste, intéressant exclusivement un appareil organique, soit continuement sur une étude plus ou moins considérable, soit d'une manière disséminée en des régions multiples du corps. Tel est le cas des formations fibreuses des nerfs, décrites sous le nom de névromes plexiformes, lésions fréquemment congénitales [1], et aussi des fibromes multiples de la peau, des nerfs et de diverses autres régions du corps, où l'hyperplasie conjonctive paraît avoir pour point de départ les éléments fibreux des nerfs et des ramifications nerveuses de gros et de petit calibre, et où le développement de fibromes multiples est accompagné de pigmentations cutanées et de troubles nerveux divers [2].

Dans un certain nombre de fibromes toutefois, la prolifération cellulaire est évidente, représente la partie essentielle du processus qui est réellement néoplasique, et ces faits, qui paraissent une transition aux formes sarcomateuses malignes, méritent néanmoins d'être classés dans les fibromes parce que l'hypergenèse cellulaire, manifestée par la présence de foyers de cellules jeunes en certains points de la tumeur, aboutit néanmoins constamment à la formation de tissu fibreux. Malgré l'extension rapide que prennent certaines de ces tumeurs et la possibilité de récidives locales après extirpation incomplète, nous ne saurions, tant que cette évolution fibreuse persiste, y voir des tumeurs malignes, le critérium de la malignité étant, comme nous l'avons précédemment exposé, l'infection cellulaire et ces fibromes ne se généralisant jamais [3].

Myxome. — Les myxomes (fig. 62) sont très voisins des fibromes; comme eux, ils représentent un trouble fonctionnel de l'élaboration de la substance fondamentale, qui est formée d'une substance muqueuse, soit pure, hyaline entourant des cellules étoilées et tout à fait semblable au tissu qui chez le fœtus constitue la gélatine de Wharton, soit plus souvent avec des fibrilles conjonctives, imbibées de mucine, et des cellules soit rondes, soit à prolongements multiples et parfois elles aussi en dégénérescence muqueuse. Le myxome peut être pur, ou mêlé de fibrome ou de lipome. Ces formes de lésions se rencontrent dans le tissu conjonctif, le périoste, la peau, les aponévroses, le tissu graisseux, la moelle osseuse; certaines glandes, notamment les glandes salivaires, la mamelle; dans le cœur, etc. On ne trouve pas dans les tissus normaux de l'adulte de tissu correspondant exactement à celui du myxome et l'on a cherché naturellement l'homologie du tissu myxomateux, dans les tissus muqueux du fœtus.

Mais, ainsi que nous l'avons déjà maintes fois remarqué, ce n'est pas

(1) Bruns, Ueber das Rankenneurom. *Beiträge zur klin. Chir.*, 1892. Compte sur 42 cas. 25 d'origine congénitale.

(2) V. Recklinghausen, Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehungen zu den multiplen Neuromen. Berlin, 1882. — Landowski, Thèse de Paris. 1894. — Marie, Soc. méd. des hôp., 1896. — Chipault, *Tribune méd.*, 1896.

(3) Regaud, Du fibrome musculaire dissociant à évolution maligne. *Archives de méd. expér.* 1896. — Nové-Josserand, Thèse de Lyon, 1895.

dans les tissus normaux, mais bien dans les tissus inflammatoires, qu'il faut chercher les types comparables à ceux des tumeurs, et l'état muqueux de la substance fondamentale du tissu conjonctif se rencontre fréquemment et à des degrés divers dans les états inflammatoires. Aussi devrons-nous admettre dans le myxome, non un retour à un état embryonnaire ou fœtal hypothétique, ou à un stade jeune du développement du tissu conjonctif, mais un état pathologique de ce tissu, avec formation imparfaite de la substance intercellulaire, qui revêt alors cet aspect myxoma-

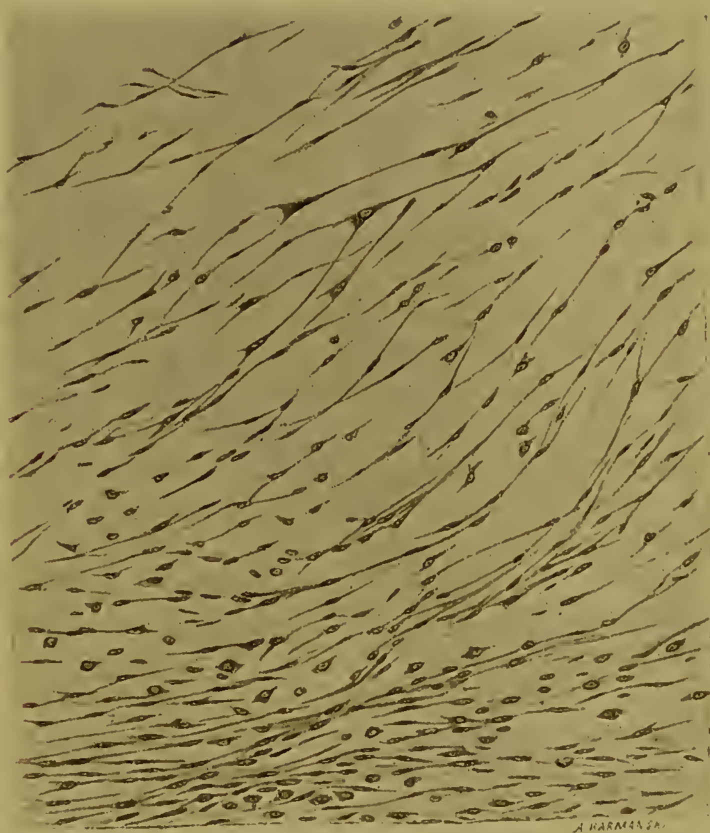


Fig. 62. — Myxome du sein. — Cellules étoilées dans une substance fondamentale amorphe et transparente. (Grossissement 170/1.)

teux, tandis que les cellules ne diffèrent pas notablement des cellules conjonctives, si ce n'est qu'en raison de la transparence plus grande du milieu, leur forme et leurs expansions protoplasmiques sont plus nettement dessinées. Du reste, Köster[1] a fort justement observé que cet état myxomateux correspond à très peu près aux altérations que présente le tissu conjonctif imbibé du liquide d'œdème, et que nombre de myxomes ne sont que des fibromes œdémateux dont le tissu conjonctif lâche est infiltré de mucine dissoute par le sérum sanguin. Il existe en tous cas des relations non douteuses, entre les inflammations chroniques

[1] Köster, *Sitzungsberichte der niederrhein. Gesellschaft*, 1881.

[P. MENETRIER.]

et le développement de certaines formes de myxomes, notamment les polypes muqueux des fosses nasales, qui, ainsi que l'admet Lubet-Barbon([1]), sont souvent en rapport avec des lésions osseuses et notamment des cellules de l'ethmoïde. Dans le conduit auditif et dans la caisse on voit également se former des végétations myxomateuses au cours des otorrhées chroniques.

Nous trouvons ainsi pour les myxomes des formes d'origine inflammatoire, constituant des hyperplasies avec altération dégénérative de la substance fondamentale, d'autres résultent d'hétérotopies embryonnaires ou de vices du développement. Des unes comme des autres peut résulter un processus néoplasique, généralement d'évolution bénigne, susceptible parfois d'un développement considérable mais non infectant. Cette innocuité n'est pas un fait absolument constant, nous verrons aux sarcomes les formes malignes correspondantes.

Lipome. — Les lipomes se présentent avec une structure histologique purement et simplement semblable à celle du tissu adipeux normal, avec seulement un volume plus grand des éléments cellulaires, gonflés de graisse, et un groupement de ceux-ci en lobes et lobules indépendants de la disposition générale du tissu graisseux avoisinant. Ils se développent habituellement aux dépens d'un tissu graisseux préexistant, mais aussi parfois dans un tissu conjonctif ne renfermant pas normalement de graisse, comme la sous-muqueuse de l'intestin ou la dure-mère. Ce sont des tumeurs toujours bénignes, qui ne forment pas de métastases, mais peuvent être multiples.

Ce sont là encore des formations où l'élément proliféralif ne parait jouer qu'un rôle très accessoire, tandis qu'il s'agit principalement d'un trouble de l'élaboration des substances sécrétées par les cellules conjonctives, dans l'espèce, de la graisse, car ici la sécrétion est intra-cellulaire. Aussi considérerons-nous le lipome comme étant le plus souvent l'expression d'une dystrophie locale, dont les actions traumatiques ou irritatives peuvent être cause; mais qui peut aussi résulter d'une influence plus générale, ainsi que l'indique la multiplicité fréquente de ces lésions: Grosch([2]), de Yourieff, a cherché l'origine de ces tumeurs dans le retentissement sur les tissus sous-cutanés, d'une perturbation des sécrétions de la peau, ayant remarqué que la graisse est d'autant plus abondante dans les tissus sous-cutanés que les glandes sudoripares et sébacées sont moins nombreuses au même niveau.

Dans les tumeurs graisseuses, on range aussi le *xanthome*, petites tumeurs blanches ou jaunâtres formées de cellules fusiformes ou étoilées, bourrées de granulations graisseuses, et contenues dans un stroma conjonctif plus ou moins abondant. Là encore pas de signes de prolifération manifeste, ce sont des lésions habituellement congénitales, que Hallopeau

([1]) Lubet-Barbon, Thèse de Beaumont. Paris, 1895.
([2]) Katzenellenbogen, Des lipomes symétriques. Thèse de Paris, 1895.

propose de ranger parmi les nævi, et qui seraient formées, selon Török ([1]), de cellules graisseuses de type embryonnaire (?) ou de cellules endothéliales en dégénérescence graisseuse (Touton)([2]); au surplus il paraît y avoir des variétés distinctes de cette lésion, où se trouvent notamment, comme l'a montré Balzer([3]), des altérations particulières des fibres élastiques.

Chondrome ou *enchondrome*. — Ce sont des tumeurs constituées par l'hyperplasie du tissu cartilagineux (fig. 70 et 71), dans ses diverses variétés, principalement du cartilage hyalin, parfois du cartilage réticulé ou fasciculé, du fibro-cartilage ou du cartilage élastique. Le nombre, la grosseur, la forme des cellules, varient d'un cas à l'autre et dans le même cas. On a signalé (Carrieu) des cellules à prolongements ramifiés analogues à celles des cartilages des mollusques; ce ne sont pas là toutefois des productions insolites, où l'on doive invoquer un retour à des formes ataviques, de semblables cellules existant dans les cartilages corniculés du larynx (Ranvier) et dans le ligament rond de l'articulation coxo-fémorale (M. Duval).

Ce sont des tumeurs de grosseur variable, sphériques ou lobulées, formées souvent de masses distinctes réunies par du tissu conjonctif. Elles siègent non seulement dans des régions pourvues de cartilages, os, articulations, cartilages de l'appareil respiratoire, mais aussi dans des régions où l'on n'en trouve pas, normalement, comme les glandes salivaires, les corps caverneux([4]), etc. Il est toutefois probable que, dans nombre de ces cas, il s'agit de la persistance et du développement de noyaux hétérotopiques embryonnaires, notamment pour les chondromes de la parotide, et Virchow([5]) a d'ailleurs montré que les chondromes des os pouvaient se développer aux dépens de restes de cartilage demeurés inclus dans le tissu osseux après la transformation du tissu qui les entourait.

D'autre part, bon nombre de tumeurs renfermant du cartilage appartiennent à la catégorie des tumeurs à tissus complexes, d'origine embryonnaire ou parasitaire.

Les chondromes sont susceptibles de métamorphoses régressives, dégénérescence graisseuse des cellules, ramollissement muqueux de la substance fondamentale, kystes([6]), calcification, ossification véritable, ou parfois le siège de foyers suppuratifs ([7]).

Ce sont généralement des tumeurs bénignes, avec les caractères d'une hyperplasie de tissu liée le plus souvent aux phénomènes évolutifs du développement, et pouvant comme telle se manifester simultanément en des points multiples du squelette.

([1]) Török, *Ann. de derm.*, 1893-1894.
([2]) Touton, *Vierteljahrsschrift für Derm. und Syph.*, 1885.
([3]) Balzer, *Arch. de phys.*, 1886.
([4]) Claude, Enchondrome du corps caverneux. Soc. anat., 1894.
([5]) Virchow, *Monatsber. der Acad. der Wiss. in Berlin*, 1875.
([6]) Pilliet, Chondrome kystique adhérent à la tête du péroné. Soc. anat., 1892.
([7]) Robineau et Schmid, Soc. anat., 1894.

A côté de cette forme de tumeurs, il faut mentionner l'*ecchondrose physaliphore* qui se développe aux dépens des vestiges de la corde dorsale([1]).

Ostéome. — Les ostéomes sont formés de tissu osseux vrai et se distinguent seulement par leur texture; ils se développent soit aux dépens d'ostéoblastes, soit par métaplasie d'un tissu déjà formé. Pour la plupart ces néoformations osseuses résultent de processus hyperplasiques inflammatoires, ou sont liées aux phénomènes du développement des os (exostoses ostéogéniques, exostoses de croissance)([2]). On distingue les hyperostoses, où il y a augmentation diffuse du volume d'un os; les ostéophytes, appositions partielles sur l'os ancien; les exostoses qui sont des appositions plus volumineuses; énostoses où l'os nouveau se développe à l'intérieur d'un conduit osseux; les exostoses périostales ou ostéomes discontinus, en connexion mais sans continuité avec l'os ancien; les ostéomes hétéroplastiques qui se développent sans relation aucune avec un tissu osseux antérieur, dans les poumons, la peau, le cerveau, le diaphragme, la parotide, la dure-mère, les séreuses; dans les muscles où, d'après Nimier, ils succéderaient habituellement à des ruptures musculaires([3]).

Myomes lisses ou *léiomyomes.* — Nous rangeons ici à côté des néoplasies conjonctives les tumeurs formées de fibres musculaires lisses parce que ces cellules sont constamment associées aux divers éléments du tissu conjonctif, présentent une origine mésenchymateuse commune et surtout des déviations hyperplasiques ou néoplasiques de tout point comparables.

Les myomes lisses (fig. 65) sont formés de fibres cellules souvent de dimensions plus grandes que normalement, et qui sont disposées soit en couches concentriques autour d'un vaisseau, ou de tractus conjonctifs qui semblent un vestige de vaisseaux oblitérés; soit en tourbillons sinueux et contournés qui paraissent également groupés autour d'un centre de figure de même nature. Ces groupes de fibres lisses forment ainsi des nodules, des lobules et des lobes encapsulés de tissu conjonctif et nettement distincts des parties voisines. Ils s'accroissent par augmentation de leur masse, due à la prolifération de leurs éléments constituants et non par infiltration ou par transformation des éléments avoisinants.

La disposition des fibres musculaires, et leur ordination autour des vaisseaux a suggéré à Pilliet et Costes, à Rösger, à Gottschalk([4]),

([1]) Steiner und Ribbert, Ueber die Ecchondrosis physalifosa spheno-occipitalis. *Centr. für allg. Path.*, V.

([2]) Pommeau, Thèse de Paris, 1895. — Brun, Thèse de Paris. 1892. — Royer, Thèse de Paris, 1893. — Poirier, Thèse de Paris, 1895.

([3]) Nimier, *Gaz. hebd. de méd. et de chir.*, 1893. — Guépin, Ostéome du brachial antérieur. Soc. anat., 1893.

([4]) Pilliet, Évolution sarcomateuse d'un fibrome utérin. Une hypothèse sur l'origine des fibromes. Soc. anat., 1894. — Auvray et Pilliet, Corps fibreux du col de l'utérus. *Ibid.* — Pilliet, Sur l'évolution sarcomateuse des fibromes utérins. *Ibid.* — Fibrome kystique de l'utérus. Soc. anat., 1896. — Costes, Recherches anatomo-pathologiques sur l'évolution des fibromyomes de l'utérus et de ses annexes. Thèse de Paris, 1895. — Rösger, Ueber Bau und Ens-

l'idée d'une origine vasculaire de ces tumeurs. D'après Costes, qui a particulièrement étudié les myomes utérins, le développement se ferait non par segmentation des cellules musculaires préexistantes, mais par une néoformation de cellules embryonnaires dans l'adventice des vaisseaux. Ce développement périvasculaire des éléments cellulaires du myome ne nous paraît pas une preuve suffisante de l'origine vasculaire du néoplasme.

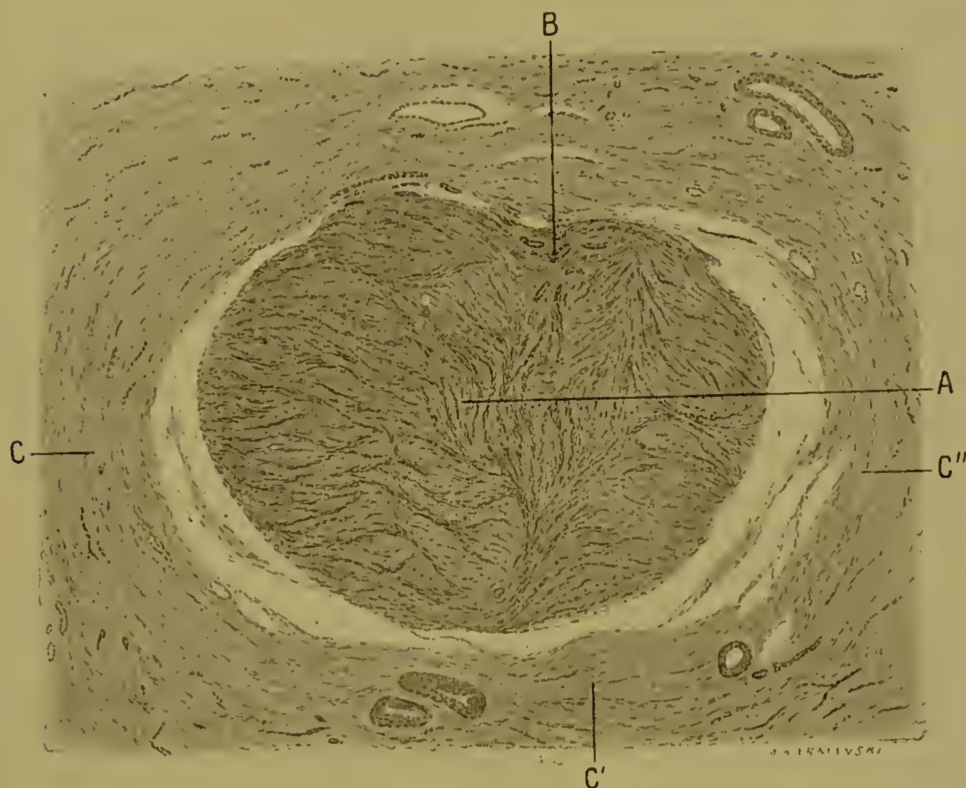


Fig. 65. — Un petit myome interstitiel de l'utérus.

A, myome, formé de cellules musculaires lisses en faisceaux diversement orientés et paraissant rayonner autour des vaisseaux nourriciers qui, en B, pénètrent dans la petite tumeur en son point d'implantation; sur tous les autres points de sa périphérie, la tumeur n'est qu'accolée au tissu avoisinant, sans connexion vasculaire ni continuité de tissu, et tout autour, les fibres musculaires de la paroi utérine C, C', C'' paraissent refoulées concentriquement par le développement du néoplasme. (Grossissement 16/1.)

Une semblable ordination se retrouve dans la plupart des tumeurs et tient vraisemblablement aux conditions de nutrition des éléments proliférés, et l'on ne comprendrait pas que les myomes se développassent à peu près exclusivement dans les appareils musculaires lisses, et si rarement aux dépens des vaisseaux des autres régions. C'est en effet, dans l'utérus, dans les parois du tube digestif que se rencontrent surtout les myomes; parfois aux dépens des appareils musculaires cutanés, constituant une forme de tubercules sous-cutanés douloureux (1), et ils sont

tehung der Myoma uteri. *Zeitschr. f. Geburtsh.*, 1890. — Gottschalk, Ueber die Histogenese und Aetiologie der Uterusmyome. *Arch. für Gynäk.*, 1895.

(1) Malherbe, Congrès de chir., 1886. — Roy, Contribution à l'étude des tubercules sous-cutanés douloureux. Thèse de Paris, 1892

tout à fait exceptionnels dans les vaisseaux eux-mêmes (Cornil) [1].

Ce sont des tumeurs d'évolution lente, elles peuvent atteindre dans certains organes, notamment dans l'utérus, des dimensions considérables et sont susceptibles de multiples dégénérescences : dégénérescence graisseuse, infiltration calcaire; dégénérescence myxomateuse amenant le ramollissement de portions plus ou moins étendues du tissu, d'où des géodes, des cavités kystiques, d'étendue variable et parfois pleines de sang. Ces lésions dégénératrices sont habituellement la manifestation de troubles nutritifs qui résultent d'une vascularisation insuffisante de tumeurs à croissance rapide ou dont les vaisseaux ont subi la dégénérescence hyaline ou sont thrombosés [2]. L'altération régressive des éléments du myome peut encore être provoquée par une grossesse intercurrente (Cornil) [3].

Le point le plus intéressant de l'histoire des myomes est la question de savoir quelle place ils doivent occuper dans les tumeurs. Pour la plupart, ces lésions se présentent avec les attributs des hyperplasies inflammatoires [4] ou fonctionnelles, comme lésions locales, non envahissantes. Il est toutefois des formes à croissance rapide et exubérante, au sujet desquelles a été soulevée la question de savoir si le myome ne pourrait être l'origine d'une néoplasie maligne, ce qui semble prouvé, mais dont la nature peut être très différemment interprétée.

L'opinion la plus anciennement admise est que le myome peut subir une évolution sarcomateuse, opinion déjà soutenue par Rokitansky, Virchow, et qui a été particulièrement développée par Pilliet et Costes. D'après ces derniers auteurs, le myome est comme le sarcome une tumeur d'origine vasculaire, et l'on pourrait dans un grand nombre de cas de myome (11 fois sur 21) trouver par places des lésions sarcomateuses au milieu du tissu du myome; le sarcome y débute par l'endothélium des vaisseaux et s'infiltre par les pointes d'accroissement des capillaires, entre les fibres musculaires et connectives, amenant l'oblitération des vaisseaux et déterminant consécutivement des nécroses et des kystes sarcomateux (Costes).

D'autre part, Tripier, Bard et leurs élèves interprètent ces faits comme représentant la forme de cancer, de prolifération indéfinie propre aux éléments musculaires lisses; les éléments cellulaires regardés communément comme cellules sarcomateuses étant, pour ces auteurs, des cellules musculaires jeunes, de type embryonnaire [5].

(1) Cornil, Myome des veines du bras. Soc. anat., 1896.

(2) Mermet, Apoplexie myomateuse. Soc. anat., 1896. — Fibro-myome utérin télangiectasique. Évolution sarcomateuse, thromboses vasculaires et lésions de dégénérescence. *Ibid.*

(3) Cornil, Sur les altérations anatomiques des myomes pendant la grossesse. *Bull. de l'Acad. de méd.*, 1895.

(4) Legueu et Marien, Note sur le rôle de l'inflammation dans le développement d'une variété de fibro-myome utérin. *Bull. de la Soc. anat.*, 1896.

(5) Bard, Anatomie pathologique. — Bérard, Un cas de cancer musculaire. *Écho méd. de Lyon*, 1896. — Paviot et Bérard, Du cancer musculaire lisse en général et de celui de l'utérus en particulier. *Arch. de méd. exp.*, IX.

Cette dernière opinion pour séduisante qu'elle soit ne nous paraît pas encore prouvée. Il est très admissible théoriquement que les cellules musculaires lisses soient, comme les cellules épithéliales ou les cellules conjonctives, capables de propriétés prolifératrices et infectantes; mais en fait les observations publiées par les partisans de cette hypothèse ne nous montrent pas ces propriétés infectantes. Si rapide et si exubérante que paraisse la croissance et l'évolution de ces tumeurs (et encore, cette rapidité de croissance tient-elle plus souvent à la production d'hémorragies et de sécrétions liquides dans des cavités kystiques, qu'à la prolifération seule du tissu), elles sont restées cantonnées dans leur région originelle, sans tendance à envahir les parties voisines ou à se propager au loin par les vaisseaux, ce qui, comme nous l'avons exposé, est pour nous le seul critérium de la malignité. D'autre part, dans les quelques observations où les tumeurs ont paru réellement infectantes([1]), l'examen histologique a toujours montré des éléments sarcomateux, sans que rien dans la morphologie de ces éléments permette d'y voir une forme particulière de cellules musculaires. Nous admettrons donc la possibilité pour les myomes d'être le point de départ de formations sarcomateuses, nées probablement aux dépens du tissu conjonctif interstitiel, car les myomes, souvent aussi appelés fibromes, ou fibro-myomes, sont en réalité et comme toutes les hyperplasies, des néoplasies complexes portant à la fois sur plusieurs variétés d'éléments anatomiques, et nous y verrons un fait analogue à ceux que l'on peut observer en d'autres lésions hyperplasiques, dans les transformations sarcomateuses des papillomes ou des nævi par exemple. Mais nous ne saurions admettre avec Pilliet et Costes une identité d'origine entre les sarcomes et les myomes, les considérations que nous avons précédemment exposées sur la spécificité des éléments cellulaires ne nous permettant pas d'admettre des évolutions aussi différentes d'un même élément anatomique. Il nous paraît d'ailleurs difficile d'accepter la nature sarcomateuse des lésions initiales décrites par Pilliet et Costes, qui nous semblent avoir ainsi notablement exagéré la fréquence du développement du sarcome dans les myomes, et nous admettrons comme plus vraisemblable le chiffre de 6 cas sur 205 rapporté par Alban Doran([2]).

Tissus vasculaires lymphatiques et sanguins. — *Lymphomes* et *lymphadénomes*. — Ainsi que nous l'avons exposé, toutes les variétés de tissus sont susceptibles d'hyperplasie et éventuellement de prolifération néoplasique; mais pour certains il est plus particulièrement difficile de tracer une limite entre les réactions purement et simplement inflammatoires et les processus vraiment néoplasiques; tel est le cas surtout des

([1]) Oruillard et Durante, Tumeurs abdominales multiples. Fibro-myome utérin en voie de transformation sarcomateuse. Sarcome sous-péritonéal occupant toute l'excavation pelvienne. Soc. anat., 1894.

([2]) Alban Doran, *Transact. of the path. Soc. of London*, 1890.

tissus qui, comme le tissu lymphatique ganglionnaire, sont un siège de prédilection des inflammations microbiennes, représentent un des terrains habituels de la lutte de l'organisme contre les parasites, et dont par conséquent les hyperplasies sont habituellement engendrées par cette cause morbide. Nous ne savons pas actuellement dans quelle mesure les hyperplasies ganglionnaires peuvent rentrer dans le groupe des tumeurs. Il est toutefois probable qu'il existe des lymphadénomes néoplasiques, mais le fait ne paraît évident que dans les cas où l'infection cellulaire est démontrable et où le tissu ganglionnaire se reproduit dans des organes qui n'en sont pas le siège normal ; ce que nous étudierons comme lympho-sarcomes.

Angiomes ou *hémangiomes*. — Parmi les hyperplasies du tissu vasculaire sanguin se trouvent des lésions complexes, se présentant sous forme de tumeurs, dans lesquelles les vaisseaux tiennent la place principale, étant, partie des vaisseaux de formation nouvelle et partie des vaisseaux anciens dont les parois sont diversement altérées. De ces lésions nous ne retiendrons que celles où se marque un processus prolifératif manifeste, les angiomes et particulièrement les *angiomes caverneux* formés de cavités sanguines communicantes, limitées seulement par une paroi conjonctive sans éléments musculaires ou fibreux surajoutés, et tapissées de cellules endothéliales à gros noyau saillant à l'intérieur. Dans les zones périphériques de l'angiome, on peut assister à la transformation hypertrophique des capillaires avoisinants. Ce sont des lésions dont l'origine remonte presque constamment à la phase fœtale ou embryonnaire du développement (angiomes fissuraux) bien qu'elles puissent continuer à s'accroître ultérieurement. Ce sont donc des malformations de tissu, fréquentes au niveau de la peau (fig. 64) où elles constituent les nævi vasculaires, taches et tumeurs érectiles, et aussi dans les tissus sous-cutanés ([1]), les viscères, le foie notamment. Monod admet toutefois qu'un certain nombre d'angiomes peuvent se développer plus tard ([2]), et l'on a du reste décrit dans les bourgeons charnus des plaies en voie de cicatrisation des télangiectasies en forme de tumeurs érectiles ([3]).

L'intérêt de ces formations vient surtout des rapports qu'elles peuvent affecter avec des néoplasies véritables, les angiosarcomes dont elles représenteraient le stade hyperplasique ou typique (Pilliet ([4]), Malassez et Monod).

On décrit sous le nom de *lymphangiomes* des tumeurs analogues des vaisseaux lymphatiques, constituées par la dilatation de leur cavité avec hypertrophie de la paroi vasculaire et des tissus avoisinants ([5]).

Endothéliomes. — Sous le nom d'endothéliomes on désigne à la fois

([1]) Mathez, Contribution à l'étude des angiomes sous-cutanés. Thèse de Paris, 1894.

([2]) Monod, Thèse de Paris, 1875. — H. Martin, Soc. anat., 1875. — Duplay, *Arch. gén. de méd.*, 1875. — Mermet et Lacour, Fibromes angiomateux traumatiques des doigts. Soc. anat., 1896.

([3]) Veillet, Tumeurs érectiles des bourgeons charnus. Thèse de Paris, 1895.

([4]) Pilliet, Soc. anat., 1894.

([5]) Th. Anger, Des tumeurs érectiles lymphatiques. Thèse de Paris, 1867.

des hyperplasies simples du tissu endothélial, et des néoplasies malignes infectantes, de véritables cancers endothéliaux. Ces derniers, nous les décrirons un peu plus loin comme sarcomes endothéliaux et nous ne nous occuperons ici que des tumeurs typiques bénignes, constituées par les cellules endothéliales.

Elles prennent naissance aux dépens de toutes les variétés d'endothéliums et Robin([1]) le premier les décrivit sous le nom d'épithéliomes des

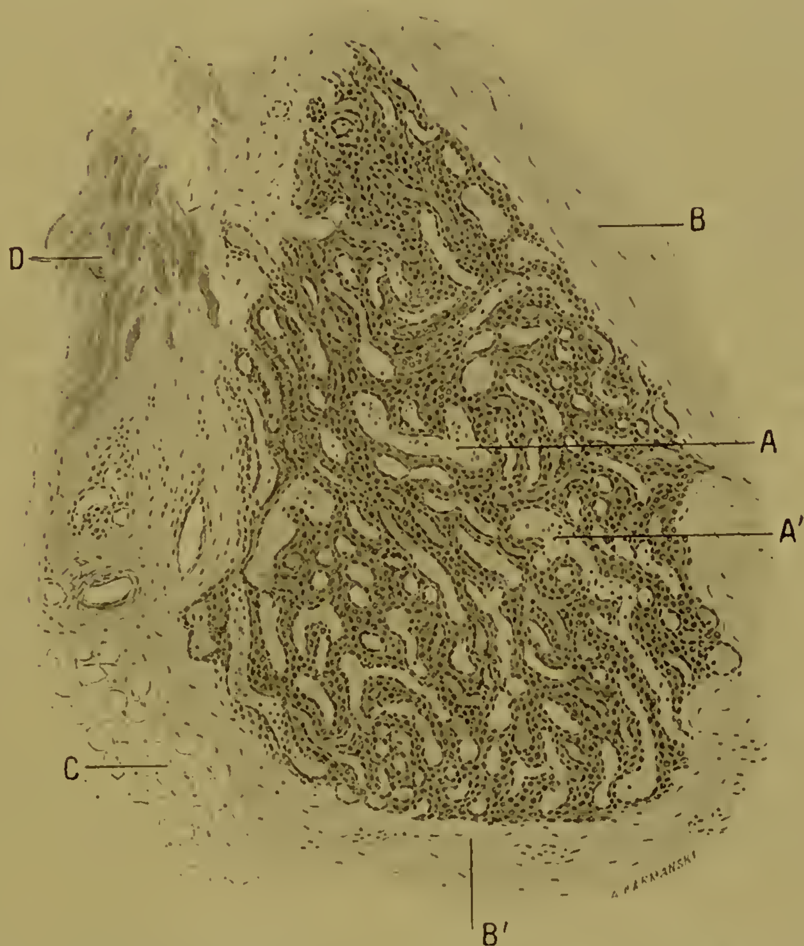


Fig. 64. — Angiome (nævus vasculaire). — Un lobule d'un angiome sous-cutané de la région frontale, en voie d'accroissement, extirpé chez un enfant d'un an.

A, vaisseaux néoformés, dont la cavité renferme par places des globules rouges. — B, tissu conjonctif sous-cutané. — C, lobule adipeux. — D, fibres musculaires. (Grossissement 80/1.)

séreuses, dans les méninges, le péritoine; l'endothélium des vaisseaux sanguins peut également en former, notamment au niveau des plexus choroïdes comme l'ont montré Cornil et Ranvier qui ont décrit ces tumeurs sous le nom de *sarcomes angiolithiques* en raison de l'infiltration calcaire fréquente dont elles sont le siège, et ce sont également une partie des *psammomes* de Virchow, ainsi que des cholestéatomes, des tumeurs perlées de divers auteurs.

([1]) Robin, Recherches anatomiques sur l'épithélioma des séreuses. *Journal de l'anat.*, 1869.

[P. MENETRIER.]

Ce sont de petites tumeurs, avec des lobules arrondis, qui sont formés par des agglomérations de cellules plates, véritables lamelles endothéliales, disposées concentriquement à la manière des écailles d'un oignon et que Robin comparait aux globes épidermiques.

Nous en avons trouvées appendues à la face interne de la dure-mère. Dans les plexus choroïdes, Cornil et Ranvier ont bien montré leurs connexions avec l'appareil vasculaire, elles sont dans ces cas fréquemment infiltrées de sels calcaires.

On trouve dans certains nævi des cellules épithélioïdes tassées en cordons pleins, ou imbriquées, qui semblent bien représenter la prolifération d'endothéliums sanguins ou lymphatiques.

Ce sont, en somme, des hyperplasies cellulaires bénignes, accidentelles, sans importance pathologique.

Outre les tumeurs typiques que nous venons de passer en revue, il en existe certainement d'autres, formées aux dépens de tels ou tels des éléments anatomiques et dont le type n'est pas assez bien déterminé pour pouvoir être classées à part. Nous aurons l'occasion en étudiant les tumeurs sarcomateuses d'en signaler quelques exemples, d'hyperplasies cellulaires non infectantes et qui mériteraient à ce titre d'être rangées avec les précédentes, si nous savions mieux à quel type cellulaire normal les rapporter.

B. **Néoplasies vraies. — Tumeurs métatypiques et atypiques. — Sarcomes.** — A toutes ces formes d'hyperplasies conjonctives que nous pouvons considérer comme les stades initiaux du processus néoplasique, et dont l'origine soit irritative (inflammatoire ou fonctionnelle), soit par malformation, est le plus souvent manifeste, correspondent des néoplasies métatypiques et atypiques dont la prolifération cellulaire indéfinie et envahissante marque la malignité et qui représentent pour les tissus conjonctivo-vasculaires les formes de cancer correspondant aux tumeurs épithéliomateuses dans la série des tissus épithéliaux.

Ce sont, en effet, des néoplasies où l'altération morphologique et fonctionnelle des éléments cellulaires est plus prononcée que dans les formes précédentes, le tissu nouveau est plus imparfait, la déviation du type normal plus profonde et cela se marque à la fois par les modifications de la forme, et par la perturbation des fonctions, notamment par l'élaboration imparfaite des substances intercellulaires, fait constant dans les néoplasies sarcomateuses.

Ces formes sont l'aboutissant d'un processus, le degré ultime de l'altération néoplasique, et en effet, nous pouvons relever dans leurs relations avec les hyperplasies et tumeurs bénignes les mêmes rapports que nous avons précédemment exposés à propos des épithéliomes. Ici également on peut observer les transformations des néoplasies bénignes, en néoplasies malignes; un fibrome peut, après une longue évolution torpide, se transformer en sarcome fuso ou globo-cellulaire; un chondrome, en

chondro-sarcome; une hyperplasie lymphatique, en lympho-sarcome, etc., ou encore telle tumeur bénigne récidivera après enlèvement, suivant le type malin correspondant et cette récidive sera suivie d'une généralisation par voie lymphatique ou sanguine. Ce sont là des faits nombre de fois observés, et l'inverse ne se voit jamais. Jamais une tumeur maligne ne se transforme en tumeur bénigne; une néoplasie atypique, en néoplasie typique; un sarcome, en fibrome. C'est pourquoi nous devons rejeter les termes de néoplasies embryonnaires appliqués aux unes, de néoplasies adultes aux autres, puisque dans ces néoplasies jamais l'état adulte ne succède à l'état embryonnaire, tandis que la relation opposée peut parfaitement être observée.

Pour désigner ces états néoplasiques, le terme *sarcome* nous paraît particulièrement avantageux, justement parce qu'il n'a pas de sens précis et peut ainsi être appliqué arbitrairement à toutes les néoplasies des tissus conjonctivo-vasculaires, de forme métatypique ou atypique. Nous lui donnons ainsi une signification plus compréhensive qu'il n'est d'usage, et, pour caractériser chacune de ses variétés, il nous suffira de lui adjoindre un qualificatif rappelant soit le tissu matriciel de la tumeur, soit, quand il est impossible de le préciser, la forme cellulaire prédominante.

Nous considérons ainsi le *sarcome* comme une néoplasie vraie, produite par la prolifération autonome et indéfinie d'un élément cellulaire, de la série des tissus conjonctivo-vasculaires, et dans laquelle il faudra par conséquent distinguer un stroma et un parenchyme, ce dernier étant l'élément principal et pouvant être représenté par l'une quelconque des variétés cellulaires de ces tissus, cellules conjonctives, endothéliales, osseuses, cartilagineuses. Les cellules en prolifération néoplasique peuvent d'ailleurs soit conserver assez de leur type et de leur évolution physiologiques pour être aisément reconnaissables, comme il arrive dans les chondro-sarcomes, ostéo-sarcomes, sarcomes endothéliaux, ou au contraire se montrer avec les apparences des déviations inflammatoires les plus accusées, ce qui arrive dans les sarcomes à cellules rondes, fusiformes ou géantes, dont en raison de l'atypie cellulaire l'origine est le plus souvent difficile à déterminer.

Les éléments cellulaires des sarcomes, plus ou moins complètement déchus de leurs propriétés fonctionnelles, d'où l'absence habituelle de substance fondamentale dans les tissus qu'ils forment, sont surtout caractérisés par leur tendance proliférative. Celle-ci se fait suivant le procédé de la karyokinèse (Stroebe, V. Müller) (1). Les mitoses, d'après Klebs (2), seraient plus rares dans les sarcomes que dans les épithéliomes, mais il s'agit là peut-être d'une apparence tenant à la plus grande rapidité d'évo-

(1) STROEBE, Ueber Kernteilung und Riesenzellenbildung im Knochenmark. *Ziegler's Beitr.*, 1890. — Zur Kenntniss verschiedener cellulärer Vorgänge und Erscheinungen in Geschwülsten. *Ibid.*, 1892. — V. MÜLLER, Ueber celluläre Vorgänge in Geschwülsten. *Virchow's Arch.*, 1895.
(2) KLEBS, Allgemeine Pathologie.

[P. MENETRIER.]

lution des mitoses conjonctives. On a surtout attaché de l'importance à l'observation des mitoses atypiques. Hansemann[1], qui a particulièrement insisté sur la valeur de ces perturbations du processus mitosique dans les néoplasmes, considère qu'elles diffèrent dans les épithéliomes et dans les sarcomes; pour lui trois variétés de mitoses anormales sont caractéristiques des cancers épithéliaux : 1° les mitoses asymétriques, où les cellules filles sont pourvues de chromosomes en nombre inégal et sont de volume différent; 2° les mitoses hypochromatiques; 3° les mitoses avec chromosomes dispersés. Ces deux dernières anomalies seules se rencontreraient aussi dans les sarcomes. Mais d'autres observateurs, Stroebe, V. Müller, Lubarsch[2], ont également décrit des mitoses asymétriques dans les sarcomes. Ces mitoses irrégulières peuvent amener la formation de cellules géantes (Heukelomm)[3].

On a également insisté sur la richesse en chromatine des noyaux des cellules sarcomateuses; mais tandis que Klebs y voit l'indice d'une vitalité plus grande de ces éléments fécondés par la fusion dans leur intérieur de leucocytes émigrés, d'autres observateurs, Stroebe, Lubarsch, notamment, en font l'expression d'un processus dégénératif qui peut d'ailleurs se rencontrer dans des lésions inflammatoires non néoplasiques.

Outre la prolifération indéfinie sur place, les éléments du sarcome tendent à envahir de proche en proche les tissus voisins, à se substituer à eux; ils pénètrent les voies vasculaires et peuvent se généraliser suivant les circulations lymphatique ou sanguine, de la même manière que les épithéliomes; mais avec une fréquence très inégale suivant leurs variétés, certains éléments, en raison de leur forme, de leur volume, paraissant d'une mobilisation plus difficile.

Les éléments du stroma sont formés aux dépens des tissus de la région, d'où la très grande difficulté de les distinguer des éléments parenchymateux dans les cas où ceux-ci sont de même nature, où la prolifération néoplasique a porté sur des cellules conjonctives ou des éléments vasculaires. La distinction ne peut s'en faire alors que dans la zone d'envahissement du néoplasme ou dans les noyaux métastatiques jeunes. Parmi les éléments du stroma on a particulièrement insisté sur la présence des leucocytes, et nous avons déjà signalé les hypothèses de Klebs, qui pense que ces éléments se fusionnent dans le protoplasma des cellules sarcomateuses donnant l'impulsion au processus néoplasique par une sorte de fécondation cellulaire. Il est plus rationnel d'admettre que les leucocytes jouent là simplement leur rôle phagocytaire habituel, et ils sont, en effet, surtout abondants dans les tumeurs, qui sont le siège de phénomènes irritatifs microbiens ou autres, ou qui présentent des foyers de désintégration cellulaire.

(1) Hansemann, Studien über die Specificität, etc. Berlin, 1893.
(2) Lubarsch, Ergebnisse der allgem. Pathologie, 1895.
(3) V. Heukelomm, Sarkom und plastische Entzündung. *Virchow's Arch.*, 1887.

Variétés des sarcomes. — Formes atypiques. — *Sarcomes à cellules rondes.* — Sarcome globo-cellulaire, fibrome embryonnaire (Lancereaux), tumeur embryoplastique (Lebert). Sarcome encéphaloïde (Cornil et Ranvier).

1° *Sarcomes à petites cellules rondes.* — Ce sont des tumeurs molles à croissance rapide qui se développent dans le tissu conjonctif des appareils moteurs ou de soutien du corps, muscles, os, articulations, aponévroses et membranes, appareil digestif, peau, testicule, ovaire, utérus, plus rarement dans les glandes. Elles sont formées d'un tissu peu consis-

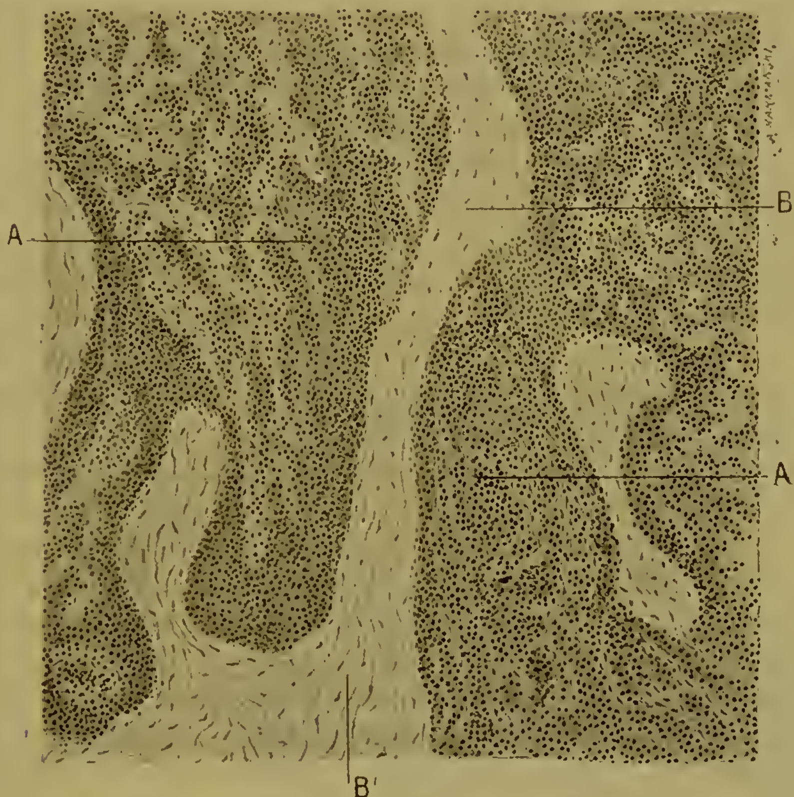


Fig. 65. — Sarcome à petites cellules rondes (ostéo-sarcome).

A, A', tissu sarcomateux formé de petites cellules rondes agglomérées. — B, B', stroma de tissu conjonctif fibreux. (Grossissement 55/1.)

tant, blanc laiteux à la coupe, et rappelant un peu l'apparence de la matière cérébrale; elles renferment par places des parties dégénérées et ramollies et peuvent donner au raclage un suc analogue au suc cancéreux.

Leur structure (fig. 65) est simple et très uniforme; elles sont composées d'une agglomération de petites cellules rondes avec très peu de protoplasma et un gros noyau vésiculeux uni- ou binucléolé, sphérique ou ovale court et se différenciant des noyaux des cellules lymphatiques parce qu'il se colore moins intensivement par les réactifs. Entre les cellules la substance fondamentale est seulement représentée par un peu de matière grenue. Les vaisseaux sont des capillaires à parois minces souvent dilatés

et par places le sang paraît circuler directement entre les éléments cellulaires du néoplasme formant paroi. Dans la zone d'envahissement, les cellules rondes pénètrent en s'infiltrant entre les éléments des tissus avoisinants qui sont dissociés, dégénèrent ou contribuent à former le stroma; mais il n'y a pas transformation des éléments voisins en cellules sarcomateuses. Les noyaux secondaires se produisent également par la prolifération exclusive des éléments qui, partis du foyer primitif, ont été transportés à distance par les voies vasculaires. Quand la tumeur atteint de grandes dimensions, les portions centrales mal nourries en raison même du développement imparfait des vaisseaux se nécrosent et dégénèrent. Ces points dégénérés sont souvent le siège d'hémorragies secondaires qui contribuent à l'augmentation rapide du volume des tumeurs.

2° *Sarcome à grosses cellules rondes.* — Ce sont des tumeurs qui diffèrent peu des précédentes et se développent dans les mêmes régions. Elles sont toutefois moins molles et généralement moins volumineuses. Les cellules présentent un protoplasma abondant, granuleux, sans structure filamenteuse apparente, les granulations se répartissent à la périphérie de l'élément pendant la mitose; elles sont pourvues d'un gros noyau vésiculeux ovale, quelquefois deux ou plusieurs noyaux; le stroma renferme des cellules fusiformes ou ramifiées et constitue souvent des sortes d'alvéoles dans lesquels sont contenues les grosses cellules rondes, d'où le nom de sarcome alvéolaire (Billroth) donné à quelques-unes de ses variétés.

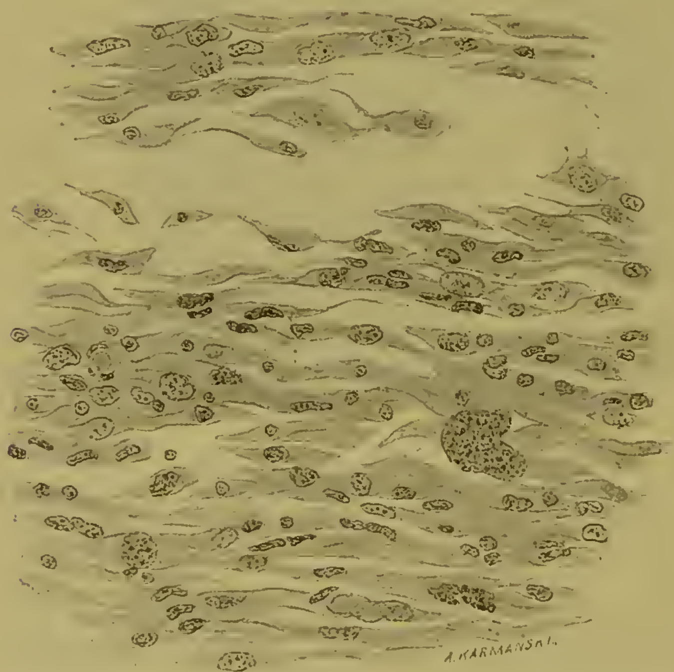


Fig. 66. — Éléments cellulaires du sarcome à cellules fusiformes. (Grossissement 500/1.)

Ces sarcomes sont susceptibles de généralisation et de formations métastatiques. Ils ont toutefois une malignité moindre que les sarcomes à petites cellules.

Sarcomes à cellules fusiformes ou ramifiées. — Sarcomes fuso-cellulaires. Tumeur fibro-plastique (Lebert). Sarcome fasciculé (Cornil et Ranvier). Fibro-sarcomes.

Ce sont les formes les plus communes. Les tumeurs sont habituellement dures, souvent de consistance fibreuse ou lardacée; mais on peut

parfois aussi leur trouver une consistance médullaire ou encéphaloïde. Le tissu à la coupe est blanc grisâtre ou blanc jaunâtre demi-transparent; parfois l'abondance de vaisseaux lui donne une teinte rougeâtre ou rosée.

Les éléments (fig. 66) en sont des cellules allongées en forme de fuseau, renflées à leur partie moyenne avec deux pointes terminales; elles ont un gros noyau allongé ovoïde; dans les formes pauvres en cellules, les éléments se présentent avec le type habituel de la cellule conjonctive; pendant la mitose le protoplasma offre une structure filamenteuse, avec des grains fins entre les filaments. Dans les sarcomes fasciculés denses, le protoplasma présente une structure granuleuse avec de très fins filaments; pendant la mitose la zone entourant le noyau reste claire (Lubarsch) [1].

On peut distinguer des formes à grosses cellules fusiformes, et des formes à petites cellules, ces éléments variant dans leurs dimensions longitudinales de 15 à 20 μ, jusqu'à 100 μ.

Les cellules fusiformes sont groupées en faisceaux et ordonnées suivant la direction des vaisseaux, soit en trousseaux parallèles, soit en tourbillons, avec un vaisseau ou un tractus fibreux, reliquat d'un vaisseau oblitéré, comme centre de figure. La substance intercellulaire est tantôt très peu abondante, tantôt de structure fibrillaire; souvent aussi il y a une assez notable proportion de tissu fibreux.

A côté de ces formes, il convient de placer les *sarcomes à cellules polymorphes*, présentant à la fois des cellules fusiformes, pyramidales, prismatiques, étoilées ou tout à fait irrégulières, et qui ne sont en somme que des vartétés morphologiques des mêmes éléments.

Sarcomes à cellules géantes. — Tumeurs à myéloplaxes (Robin, Nélaton) [2]; tumeurs myéloïdes (Paget); sarcome myéloïde (Cornil et Ranvier); sarcomes angioplastiques (Malassez et Monod) [3].

Presque toutes les variétés de sarcomes, et particulièrement de sarcomes atypiques, renferment des cellules géantes, des cellules à noyaux multiples, très variables dans leurs formes et leurs dimensions et habituellement noyées au milieu des autres éléments cellulaires, arrondis, fusiformes ou polymorphes. Mais il est en outre des variétés de tumeurs dans lesquelles ces formes cellulaires présentent une importance assez grande pour donner une physionomie spéciale à la néoplasie. Décrites d'abord comme propres aux néoplasies d'origine osseuse ou médullaire et assimilées par Robin aux cellules géantes ou myéloplaxes de la moelle des os, elles ont été depuis reconnues dans des tumeurs d'autres provenances, glandulaires, aponévrotiques, ou développées aux dépens des gaines tendineuses.

Malassez et Monod ont donné une description particulièrement bien

(1) Lubarsch, Ergebnisse der allg. Pathologie, 1895.

(2) Robin, Soc. de biol., 1849. — Eug. Nélaton, D'une nouvelle espèce de tumeurs bénignes des os ou tumeurs à myéloplaxes. Thèse de Paris, 1860.

(3) Malassez et Monod, Sur les tumeurs à myéloplaxes. Sarcomes angioplastiques. *Arch. de phys.*, 1878.

[P. MENETRIER.]

étudiée de ces formes cellulaires et ils ont surtout insisté sur celles de ces cellules qui se présentent comme de grands éléments allongés, à prolongements qui s'anastomosent les uns avec les autres, ou poussent de véritables pointes d'accroissement semblables à celles des vaisseaux en voie de développement. Le protoplasma est grossièrement granuleux, les noyaux, en nombre variable, sont ovoïdes à gros nucléoles ; il y a dans le protoplasma des vacuoles et des cavités remplies de globules rouges sanguins, formés là indépendamment de toute communication avec le réseau circulatoire. Entre ces formes si caractéristiques et les autres variétés de myéloplaxes existeraient toutes les transitions. Les myéloplaxes sont entourées de petites cellules rondes semblables à celles du sarcome encéphaloïde, et que Robin comparait aux médullocelles.

La physionomie si spéciale de ces éléments cellulaires a conduit Malassez et Monod à les considérer comme des cellules vaso-formatives, des cellules vasculaires en voie de développement, d'où le nom de sarcomes angioplastiques qu'ils ont proposé de substituer à celui de sarcomes à myéloplaxes. Développant cette idée, s'appuyant sur la présence si fréquente de cellules géantes dans les diverses formes de sarcome et aussi sur l'opinion de nombre d'auteurs (Babès (1), Klebs, Ackermann (2)). Pilliet (3) s'est efforcé d'établir l'origine vasculaire, non seulement de ces néoplasies spéciales, mais encore de toutes les variétés de sarcomes. Pour lui le sarcome est une tumeur d'origine vasculaire, dérivée du tissu angioblastique dont les déviations néoplasiques possibles (bénignes et malignes) seraient : le sarcome pur, le sarcome télangiectasique, les angiomes, les anévrysmes cirsoïdes. Antérieurement du reste, Monod et Arthaud (4) ont tenté une systématisation du groupe sarcome, en partant des angiomes comme néoplasies typiques, pour aboutir aux formes malignes, sarcomes et endothéliomes.

Malgré ce que ces conceptions ont de séduisant, par la simplicité qu'au premier abord elles semblent apporter à la compréhension des sarcomes, nous ne saurions les accepter parce qu'elles nous paraissent donner une importance exagérée à l'altération vasculaire dans les sarcomes et laisser beaucoup trop au second plan les éléments cellulaires qui constituent en somme la partie essentielle de ces néoplasies, les cellules rondes, petites ou grosses, les cellules fusiformes ou étoilées.

Tout d'abord nous ne saurions admettre l'unité d'origine et de nature des cellules géantes des sarcomes. Qu'un certain nombre d'entre elles dérivent de proliférations vasculaires, de cellules vaso-formatives, les travaux de Malassez et Monod le mettent hors de doute. Mais cela ne saurait s'appliquer à toutes. Dans les proliférations conjonctives comme

(1) Babès et Kalindero. *Annales de l'Inst. de path. et de bact. de Bucarest*, 1891.
(2) Ackermann, Zur Histologie und Histogenese der Sarkome. *Volkmann's Sammlung klin. Vorträge*, 231 und 234.
(3) Pilliet, *Tribune méd.*, 1892.
(4) Monod et Arthaud, Tumeurs du testicule. *Revue de chir.*, 1887.

dans les proliférations épithéliales, des karyokinèses anormales peuvent aboutir à leur formation (Arnold [1], Heukelomm); d'autres représentent des éléments phagocytaires, des cellules géantes par corps étrangers, comme le soutiennent Ziegler, Stroebe et Krückmann [2], qui conclut de ses recherches que la formation de cellules géantes est contingente, et seulement en rapport avec l'action de corps étrangers ou d'éléments dégénérés. Enfin il faut tenir compte de l'intervention de processus infectieux.

En second lieu, et même en admettant la prolifération néoplasique des éléments vasculaires, il nous est impossible de leur attribuer la formation des cellules rondes ou fusiformes qui constituent la masse essentielle, le parenchyme de la tumeur. Ces éléments sont, comme morphologie, identiques aux éléments proliférés des tissus conjonctifs enflammés, et selon que nous considérerons les diverses variétés de leurs diverses inflammations, nous trouverons des exemples à mettre en parallèle avec toute la série des néoplasies sarcomateuses : sarcome à cellules rondes et tissu de granulation; sarcome à cellules fusiformes et tissu de paroi des abcès chroniques, etc. Justement, le tissu de granulation nous fournit un exemple d'autant plus intéressant qu'il renferme à la fois des cellules conjonctives proliférées, des cellules géantes et des vaisseaux de formation nouvelle; on peut dans ce tissu déterminer exactement la part respective de chacun de ces éléments, et l'analogie morphologique nous autorise à faire l'application de ces données au développement des néoplasies sarcomateuses.

Comme nous l'avons précédemment exposé, tous les éléments des tissus conjonctivo-vasculaires sont, et chacun pour sa part, susceptibles de prolifération néoplasique; seulement, moins différenciés que les éléments épithéliaux, ils sont plus malaisés à reconnaître, dans leurs déviations atypiques, et d'autre part, ces néoplasies étant formées aux dépens des stromas organiques, il est plus difficile, dans leurs altérations, de faire le départ exact entre ce qui revient aux cellules en prolifération néoplasique et ce qui appartient au stroma nutritif de la tumeur, intéressé seulement à titre secondaire dans le processus. Si nous voulons toutefois préciser l'origine de ces diverses formes, la plus typique, le sarcome à cellules fusiformes, nous paraît appartenir plus spécialement aux diverses variétés du tissu conjonctif proprement dit, lâche ou modelé.

Très certainement, bon nombre de tumeurs à cellules rondes en proviennent également; mais pour ces néoplasies où l'altération pathologique des éléments cellulaires est portée à son plus haut degré, de telle sorte que le type originel en a été complètement effacé, nous admettrons volontiers, avec Bard et ses élèves, qu'elles représentent également la forme

(1) Arnold, Ueber Kernteilung und vielkernige Zellen. *Virchow's Arch.*, IXC.
(2) Krückmann, Ueber Fremdkörpertuberkulose und Fremdkörperriesenzellen. *Virchow's Arch.*, CXXXVIII.

atypique des néoplasies de plusieurs variétés cellulaires, que nous dirons seulement, sans pouvoir préciser davantage, de nature conjonctivo-vasculaire.

Quant aux tumeurs à myéloplaxes, la conception primitive de Robin, de Nélaton, nous paraît encore acceptable; ces tumeurs d'origine médullaire ou périostique méritent certainement une place à part comme représentant la déviation néoplasique d'un tissu déterminé, la moelle osseuse, qui est du reste en connexion intime avec l'appareil vasculaire. Comme nous l'avons vu dans un fait de tumeur de l'omoplate enlevée par Picqué, et que nous avons étudiée, le néoplasme est essentiellement constitué par les éléments proliférés de la moelle osseuse, et les cellules géantes, les myéloplaxes, uniquement réparties au pourtour des lamelles osseuses en voie de disparition (fig. 67 et 68) ne nous paraissent jouer là qu'un rôle uniquement phagocytaire et sans importance dans l'évolution morbide [1]. Il y a évidemment des sarcomes d'origine vasculaire, des angiosarcomes, et nous allons en retrouver, dans les sarcomes endothéliaux, les formes les plus typiques, mais nous ne saurions toutefois y ranger pêle-mêle toutes les formations à cellules géantes, ces éléments ne pouvant, en raison de leurs origines multiples, constituer une caractéristique univoque.

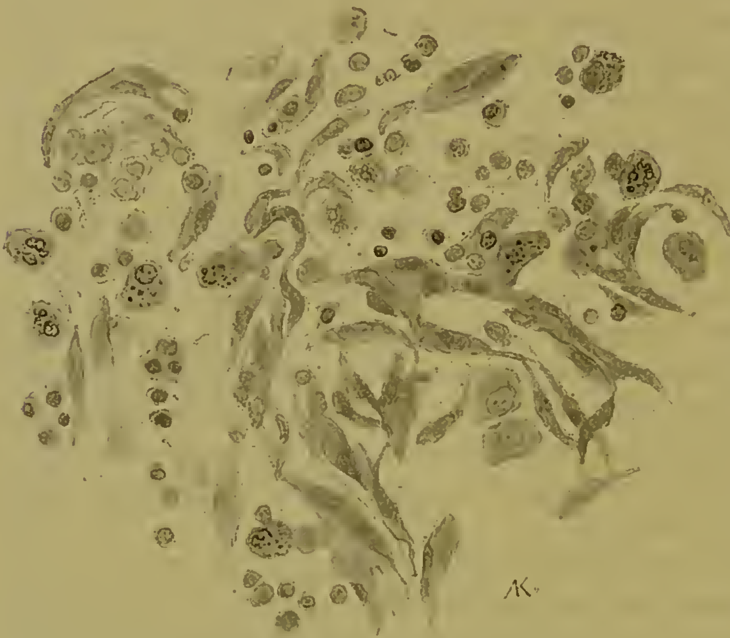


Fig. 67. — Sarcome de l'omoplate. — Éléments de la moelle osseuse, en prolifération néoplasique. (Grossissement : 400/1.)

Il faut en outre remarquer que, parmi les tumeurs à cellules géantes, un certain nombre ne présentent ni la tendance envahissante, ni les propriétés prolifératives qui caractérisent le processus néoplasique, ne sont pas de véritables tumeurs, mais des hyperplasies de tissu dont la cause peut nous échapper mais est à chercher dans les influences irritatives et inflammatoires. Il en est ainsi de la plupart des tumeurs des gencives appelées *épulis*, et aussi de ces productions bénignes des gaines

[1] Tumeur à myéloplaxes de l'omoplate. Dartigues, Examen microscopique par Menetrier. *Bull. Soc. anat.*, 1897.

tendineuses, décrites par Heurtaux sous le nom de *myélomes* [1], en raison de la présence en leur tissu de cellules à noyaux multiples et dont l'origine et la nature ne nous paraissent pas actuellement suffisamment élucidées. D'ailleurs Bard et ses élèves admettent également l'origine infectieuse d'un bon nombre de ces productions à cellules géantes.

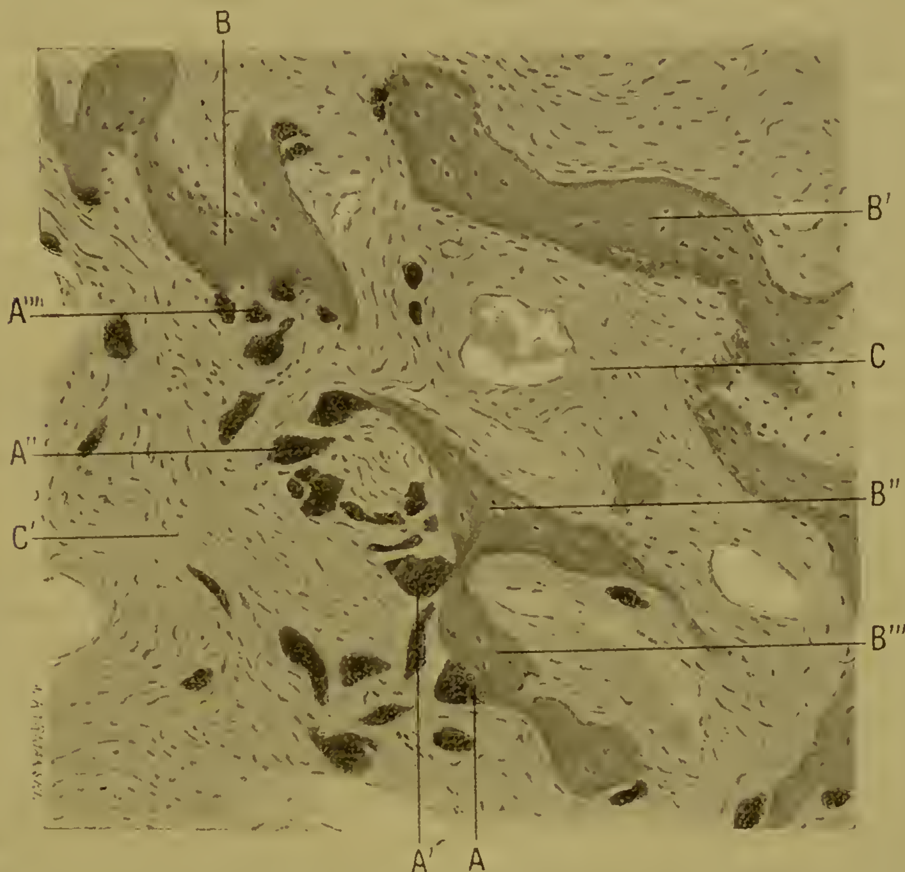


Fig. 68. — Sarcome à myéloplaxes de l'omoplate (même tumeur que pour la figure 67). — Zone périphérique où s'effectue la résorption de l'os ancien sous l'action des cellules géantes, qui se montrent là agents phagocytaires, strictement limitées au pourtour des lamelles osseuses, et logées dans des sortes d'encoches de ce tissu. (Grossissement : 115/1.)

A, A', A'', A''', cellules géantes à noyaux multiples; cellules à myéloplaxes. — B, B', B'', lamelles osseuses en voie de résorption. — C, C', tissu néoplasique, riche en éléments fusiformes.

Parmi les sarcomes atypiques, nous devons encore mentionner quelques variétés spéciales : les sarcomes mélaniques et le chlorome.

Sarcomes mélaniques. — Le sarcome mélanique est formé de cellules arrondies ou fusiformes, morphologiquement semblables à celles des sarcomes atypiques, présentant habituellement la disposition et le groupement du sarcome fasciculé et se différenciant seulement par la présence de pigment noir à leur intérieur. Les grains mélaniques se déposent dans le protoplasma d'abord autour du noyau, puis dans toute la cellule; la substance fondamentale se charge également de matière mélanique. Le

[1] Heurtaux, Myélomes des gaines tendineuses. *Arch. gén. de méd.*, 1891. — Pilliet, Soc. anat., 1893. — Longuet et Landel, *Arch. de méd. expér.*, 1895.

[P. MENETRIER.]

suc obtenu par raclage est noirâtre, et l'on y voit un grand nombre de granules de pigment libres dans le liquide.

Les sarcomes mélaniques se développent aux dépens de tissus qui normalement fabriquent du pigment (choroïde, peau)[1]; ils sont souvent consécutifs à l'évolution maligne des nævi, particulièrement des nævi pigmentaires. On peut donc, dans une certaine mesure, considérer la formation du pigment comme une déviation pathologique des fonctions des cellules en prolifération, sans que toutefois on soit bien fixé sur la nature et l'origine de ce pigment. Langhans le fait provenir de la matière colorante du sang, en raison de la forme des grains et de leur distribution prédominante au pourtour des vaisseaux. Berdez et Nencki[2] n'admettent au contraire aucune relation chimique entre la matière colorante du sang et le pigment mélanique; l'hématine renferme du fer et pas de soufre, ce dernier figure par contre dans une proportion atteignant 10 pour 100 dans la mélanine des sarcomes qui ne contiendrait pas de fer.

Mörner, Brandl et Pfeiffer auraient toutefois trouvé du fer dans les sarcomes, mais Lubarsch[3] a observé que la réaction du fer ne se trouvait que par places dans les tumeurs, et pouvait tenir à des hémorragies locales antérieures, le pigment étant alors de la matière colorante du sang épanché et non de la mélanine.

Les sarcomes mélaniques sont des tumeurs à évolution très maligne, qui donnent habituellement des métastases multiples. Les noyaux secondaires sont tantôt pigmentés comme la tumeur primitive et tantôt dépourvus de pigment.

Chlorome[4]. — Il s'agit là de tumeurs rares, décrites d'abord par Aran, et caractérisées par la couleur verte, vert brillant ou vert brunâtre sale de leur tissu. Ce sont des sarcomes à cellules rondes, dans l'intérieur desquelles on trouve la matière colorante verte, sous forme de petites sphérules présentant les réactions micro-chimiques des graisses. Ils se développent généralement au niveau du périoste et notamment aux dépens du périoste des os du crâne et de l'orbite.

FORMES TYPIQUES ET MÉTATYPIQUES DES SARCOMES. — *Sarcome endothélial.* — Nous entendons par là les tumeurs malignes, envahissantes, qui se développent aux dépens des endothéliums; des endothéliums vasculaires, sanguins et lymphatiques (hémangiosarcomes et lymphangiosarcomes intra-vasculaires), des endothéliums des séreuses, plèvres, péritoine, péricarde, méninges, arachnoïde et dure-mère, etc., aux dépens aussi des appareils vasculaires complexes, ganglions lymphatiques, rate, etc.

En ce qui concerne les séreuses, l'endothélium du péritoine et de la

(1) RIBBERT, Ueber das Melanosarkom. *Ziegler's Beitr. z. path. Anat.*, XXI.
(2) BERDEZ et NENCKI. *Arch. für exp. Pharm. und Path.*, 20.
(3) LUBARSCH, Ergebnisse der allg. Pathologie, etc., 1895.
(4) ARAN, *Arch. gén. de méd.*, 1854. — G. LANG, Monographie du Chloroma. *Arch. gén. de méd.*, 1893-1894.

plèvre pouvant au point de vue de ses origines embryogéniques être considéré comme un épithélium, on a pu se demander s'il ne conviendrait pas de décrire ses néoplasies avec les tumeurs épithéliales? Cela ne nous paraît ni utile, ni possible. D'une part, en effet, les propriétés morphologiques et fonctionnelles du revêtement de la plèvre et du péritoine sont identiques à celles des autres revêtements séreux, et ses déviations pathologiques ne se différencient aucunement. D'autre part, dans les néoplasies endothéliales, la rapidité avec laquelle se fait l'envahissement des réseaux vasculaires lymphatiques est telle, qu'il est presque toujours absolument impossible de déterminer si la prolifération initiale a porté sur le revêtement de la séreuse ou sur le réseau lymphatique sous-jacent.

Nous rangerons donc parmi les sarcomes endothéliaux, les néoplasies de la plèvre et du péritoine (1). Ces néoplasies se présentent sous forme d'épaississements fibroïdes ou lardacés de portions plus ou moins étendues de la séreuse, comprimant et déplaçant les organes voisins, formant parfois des masses de volume considérable et s'accompagnant souvent d'épanchements sanguinolents où l'on peut trouver de grosses cellules épithélioïdes polymorphes, permettant un diagnostic précis de la lésion, du vivant du malade, par l'examen du liquide de ponction. La néoplasie est essentiellement constituée par la prolifération de cellules plates semblables à celles des endothéliums lymphatiques et agglomérées en amas ou en réseaux anastomosés paraissant correspondre aux vaisseaux lymphatiques de la région, soit simplement dilatés par l'accumulation des cellules, soit distendus en boyaux et cordons hypertrophiques, ou encore formant de petits kystes à contenu séreux. Le stroma est du tissu fibreux, infiltré par places de petites cellules, et qui n'est autre que le tissu conjonctif de la région épaissi considérablement. Ce sont ces tumeurs que l'on a souvent décrites sous le nom de cancers pleuro-pulmonaires. Elles sont capables de généralisation, mais s'étendent surtout de proche en proche aux réseaux lymphatiques avoisinants.

Des formations semblables peuvent dériver des vaisseaux sanguins (2). On en a signalé dans les ganglions lymphatiques (3) et dans la rate où Gaucher (4) en a donné une description magistrale sous le nom d'épithéliome primitif de la rate. La rate présente alors une hypertrophie colossale et cela tient à l'accumulation dans son tissu de volumineuses cellules d'apparence épithéliale, irrégulièrement sphéroïdales, cubiques ou polyédriques qui remplacent presque tous les éléments normaux et forment des groupes renfermés dans des sortes d'alvéoles, limités par des trabé-

(1) WAGNER, Das tuberkelähnliche Lymphadenom. *Archive der Heilkunde*, 1869. — RICH. SCHULZ, Endothelcarcinom. *Arch. der Heilkunde*, 1875. — EPPINGER, *Prager med. Woch.*, 1876. — FRÄNKEL, Ueber prim Endothelkrebs (Lymphangitis prolif. der Pleura.) *Berliner klin. Woch.*, 1892.

(2) KLEBS, Remarques sur l'hémangiome ou endothéliome des vaisseaux sanguins. *Prager med. Woch.*, 1876.

(3) CHAMBARD, Cancer primitif des ganglions. *Revue de méd.*, 1880.

(4) GAUCHER, De l'épithéliome primitif de la rate. Thèse de Paris, 1882.

[P. MENETRIER.]

cules conjonctives (fig. 69). Il s'agit bien là d'un véritable néoplasme, car dans un cas tout semblable, Picou et Ramond [1] ont pu constater l'envahissement des ganglions du hile par les éléments proliférés de la tumeur splénique.

Bien qu'habituellement comparés aux cancers épithéliaux, avec lesquels ils sont si souvent confondus, les endothéliomes présentent toutefois une malignité un peu moins accentuée, l'envahissement se fait généralement

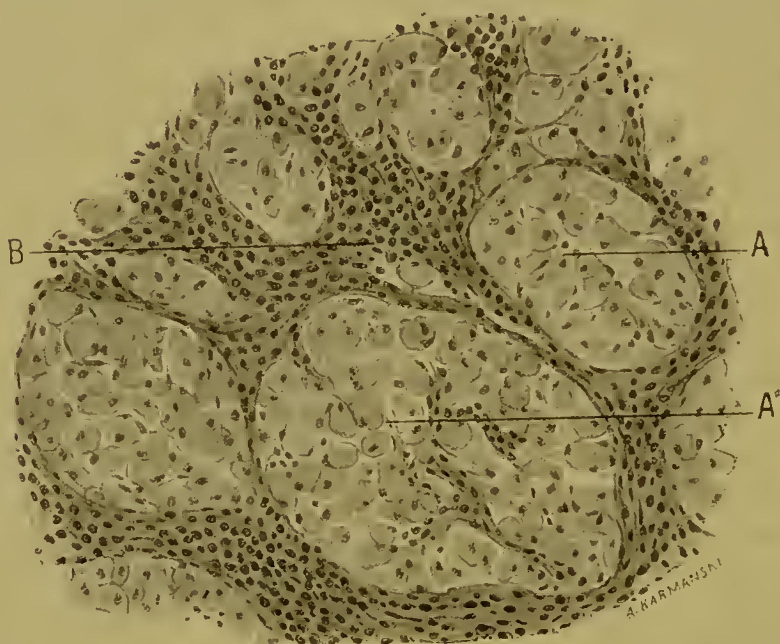


Fig. 69. — Endothéliome de la rate (maladie de Gaucher.) (Grossissement : 180/1.)

A, A', cellules pavimenteuses en prolifération néoplasique, accumulées dans des cavités alvéolaires limitées par le tissu splénique comprimé (B).

par extension de proche en proche aux réseaux lymphatiques, leur diffusion reste plus circonscrite et leurs métastases sont peu éloignées du point d'origine. Ce sont des néoplasies assez rares; Lubarsch signale ce fait curieux qu'elles seraient relativement fréquentes à Rostock et dans ses environs.

Sarcomes fibromateux et fibro-sarcomes. — La proportion plus ou moins grande de tissu fibreux que renferme une tumeur sarcomateuse, ne justifie pas la distinction d'une forme spéciale, mais se trouve plutôt en rapport avec les modifications réactionnelles du stroma de la région. Quant aux tumeurs à évolution fibromateuse, nous avons vu précédemment qu'elles ne se présentent pas, dans les faits publiés jusqu'ici, avec les caractères d'extension indéfinie et de malignité des néoplasies vraies.

Sarcome lipomateux. — L'association de la prolifération conjonctive atypique avec les éléments reconnaissables du tissu adipeux (le lipome

[1] Picou et Ramond, Épithélioma primitif de la rate. *Arch. de méd. exp.*, 1896.

peut subir l'évolution sarcomateuse) constitue cette forme de sarcome.

Sarcome myxomateux. — Les myxomes ne sont généralement pas capables de la prolifération néoplasique envahissante; s'ils récidivent, c'est après un enlèvement incomplet, mais leur généralisation par voie vasculaire est tout à fait exceptionnelle. Au surplus, le myxome correspond surtout à une altération pathologique des éléments, ou à une élaboration vicieuse de la substance fondamentale, c'est une dégénérescence, et une semblable dégénérescence est un fait commun dans nombre de tumeurs sarcomateuses.

La dégénérescence peut porter sur les cellules, d'une manière diffuse ou par foyers, formant des sphères hyalines ou des figures ramifiées hyalines. Elle peut aboutir à la destruction de grandes quantités de cellules et à la formation de cavités plus ou moins vastes remplies de matière transparente gélatiniforme. Ou bien c'est surtout la substance intercellulaire qui a subi l'élaboration muqueuse et l'on trouve des amas de petites cellules ou des tractus cellulaires anastomosés dans une masse fondamentale muqueuse.

Enfin la dégénération peut porter plus particulièrement sur les parois vasculaires et comme ces altérations s'accompagnent de dilatation des vaisseaux et même de processus prolifératif manifeste des parois vasculaires, on a pu dénommer ces tumeurs : angio-sarcome myxomatode. Ces *myxangiosarcomes* sont caractérisés par leur richesse en vaisseaux sanguins, la présence de travées cellulaires, avec peu de substance intercellulaire, ordonnées le long et autour des vaisseaux sanguins, la dégénérescence muqueuse ou hyaline des parois vasculaires et du tissu conjonctif voisin. Un certain nombre de ces tumeurs sont désignées sous le nom de *cylindrome*, et nous avons du reste décrit aux épithéliomes une dégénération hyaline semblable associée à la prolifération néoplasique des épithéliums. Ces faits sont comparables et il s'agit là aussi vraisemblablement de phénomènes dégénératifs secondaires. Ces tumeurs ont été rencontrées dans le cerveau, l'antre d'Highmore, les nerfs optiques, les glandes salivaires, etc. (1).

Sarcomes cartilagineux ou chondromateux. — Chondro-sarcomes. — Comme pour toutes nos formes de sarcomes typiques ou métatypiques, nous décrivons sous ce nom de chondro-sarcomes, non comme on le fait habituellement, l'association des éléments du cartilage à du tissu sarcomateux, mais toutes les formes malignes de chondromes. Et il est assez difficile de leur donner des caractères propres qui les différencient des chondromes bénins ou restés tels.

Ce sont des tumeurs de volume très variable où le tissu cartilagineux est disposé en lobes et en lobules, les plus petits, gros comme une tête

(1) SALTZMANN, Studien über das Myxosarkom der Sehnerven. *Arch. für Ophth.*, XXXIX. — SALZER, *Ibid.*, XXXVIII. — BRAUNSCHWEIG. *Ibid.*, XXXIX. — BATTAGLIA, *Giorn. int. dell sc med.*, 1890. — CARTER, A case of cylindrome of Brain. *Journal of pathol. and bact.*, I. — MARCHAND, Ueber ein Endothelium mit hyalinen Kugeln. *Ziegler's Beiträge*, XIII.

[P. MENETRIER.]

d'épingle, les plus gros comme un œuf de pigeon et entourés soit d'une membrane fibreuse formant périchondre, soit de couches de cellules jeunes, représentant la couche matricielle de la néoplasie et qui sont surtout abondantes dans les formes à tendance maligne. Les lobules sont séparés par du tissu conjonctif et des vaisseaux formant stroma (fig. 70).



Fig. 70. — Enchondrome du maxillaire supérieur. (Grossissement : 25/1.)

La tumeur est formée de blocs lobulés (A), de cartilage hyalin, maintenus et entourés par un stroma conjonctif fibreux (B, B'), et se caractérise par le grand nombre et l'irrégularité des capsules et l'abondance des éléments cellulaires à leur intérieur.

Les éléments cartilagineux (fig. 71) sont de formes différentes, soit d'une tumeur à une autre, soit dans les différents lobules d'une même tumeur et l'on peut trouver : du cartilage hyalin où les capsules sont à la périphérie des lobules disposées en lentilles aplaties, parallèles à la surface, au centre arrondies et volumineuses, avec des capsules filles dans l'intérieur des capsules principales ; du cartilage muqueux, du fibro-cartilage, du carti-

lage à cellules ramifiées, etc. Cornil et Ranvier décrivent aussi un chondrome diffus où le tissu morbide ayant les caractères du cartilage embryonnaire s'étend sans limites précises et peut ainsi d'un bout à l'autre envahir le canal médullaire de l'os atteint.

Les chondrosarcomes se développent dans les os, la peau, le tissu sous-cutané, certaines glandes, la parotide, les muscles, le poumon.

Ils peuvent se généraliser par voie vasculaire; cette évolution est toutefois assez rare, Quénu, complétant le relevé statistique de Michaloff [1], en compte 18 cas relevés dans la littérature et ayant donné des métastases dans les poumons, où les noyaux secondaires ont pu atteindre le poids de 2400 grammes; les plèvres, le cœur, la rate, le foie, le cerveau, etc.

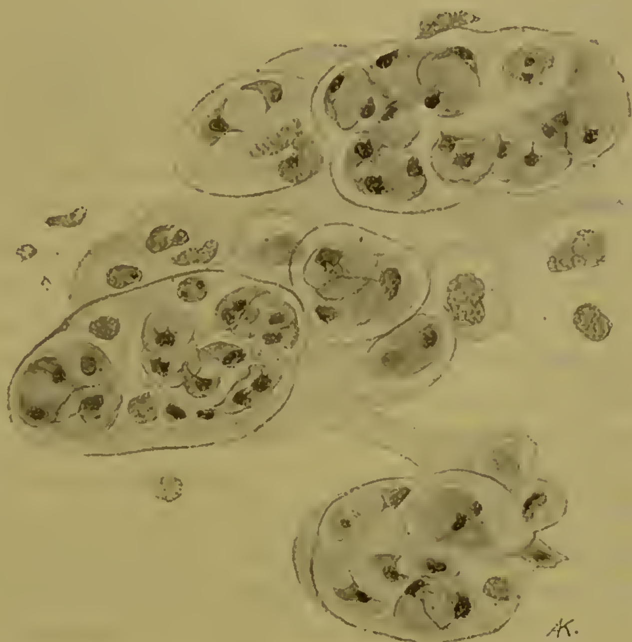


Fig. 71. — Enchondrome du maxillaire supérieur. — Même préparation que pour la figure 70, à un plus fort grossissement, pour montrer la morphologie des cellules cartilagineuses proliférées dans les capsules. (Grossissement : 280/1.)

A côté des chondromes, il convient de placer les *tumeurs ostéoïdes* (J. Müller). Ce sont des tumeurs rares, qui atteignent parfois des dimensions considérables et se généralisent fréquemment à un grand nombre d'organes. Une tumeur ostéoïde est constituée par des trabécules, de formes et de dimensions variées, composées d'une substance réfringente, homogène ou vaguement fibrillaire, souvent infiltrée de granulations calcaires, comprenant des corpuscules anguleux; ces trabécules sont séparés par du tissu fibreux dans lequel cheminent des vaisseaux. Le tissu ostéoïde ne compose pas à lui seul toute la masse de la tumeur, qui est presque toujours parsemée d'îlots de cartilage et infiltrée par places de sels calcaires (Cornil et Ranvier).

Sarcome osseux ou ostéomateux. — Ostéo-sarcome. — La plupart des sarcomes qui se produisent aux dépens des os sont atypiques (fig. 65), ou bien correspondent au type des sarcomes myéloïdes dont nous avons précédemment parlé. Dans quelques cas, il se forme en outre, par places, aux dépens de la néoplasie du tissu osseux véritable (sarcome ossifiant), sous forme de travées osseuses qui circonscrivent des alvéoles de tissu

[1] Michaloff, Thèse de Genève, 1882

sarcomateux. Ces formations osseuses peuvent du reste se rencontrer dans des sarcomes qui ne sont pas d'origine osseuse, ce qui n'a rien de surprenant, puisqu'ainsi que nous l'avons précédemment exposé, le tissu osseux est un aboutissant possible de tous les tissus fibreux. Bouveret a décrit sous le nom d'ostéome embryonnaire ou tumeur à ostéoblastes, une forme particulièrement maligne, où les tumeurs étaient formées d'un tissu mou, présentant au centre un ou plusieurs noyaux osseux et renfermant des éléments cellulaires rappelant les ostéoblastes.

Sarcome lymphatique. — Leucocythémie. — Lymphadénome. — Lymphosarcome. — La prolifération néoplasique peut intéresser tous les éléments du système lymphatique : cellules endothéliales et du réticulum, leucocytes des diverses variétés. Nous avons déjà vu les néoplasies qui résultent des proliférations endothéliales lymphatiques.

Les cellules lymphatiques peuvent aussi proliférer ; soit à l'état libre, dans le sang, où elles constituent la leucocythémie, qu'après Bard, nous considérerons comme l'expression d'un processus néoplasique vrai, soit dans les organes lymphoïdes, soit enfin dans les tissus secondairement envahis.

Dans la leucocythémie, la prolifération néoplasique peut porter d'une façon diffuse sur l'ensemble des leucocytes, ou sur certaines variétés spécialement, d'où les formes : à grosses cellules mononucléaires, à petites cellules lymphocytiques, à cellules polynucléaires. Les cellules éosinophiles peuvent également se présenter en nombre insolite.

La prolifération néoplasique dans les organes lymphoïdes constitue les lymphadénomes et les lymphosarcomes. La multiplication des leucocytes est alors associée à la prolifération des éléments de la trame réticulée, que nous devons considérer aujourd'hui non comme un réticulum de fibres connectives, mais comme des cellules en évolution spéciale, ainsi que l'a montré Laguesse ([1]), pour le tissu réticulé de la rate, et de fait, dans l'envahissement lymphadénique des organes, on peut constater ainsi que l'a fait Macaigne ([2]), que dès les phases initiales de la lésion, ses deux éléments, accumulation des leucocytes et formation du réticulum, se développent simultanément.

Les lymphadénomes sont des tumeurs molles, d'aspect encéphaloïde, blanchâtres ou blanc grisâtre, succulentes, avec des points dégénérés, caséeux, et souvent des infiltrats hémorragiques. Ces tumeurs sont généralement mal limitées, et dans les ganglions, il semble y avoir une hyperplasie diffuse de l'organe sans tumeur distincte. Leur structure est celle du tissu des follicules lymphatiques, un stroma réticulé et des lymphocytes accumulés([3]). Il peut y avoir de nombreuses variétés selon l'adjonction de

([1]) Laguesse, Recherches sur le développement de la rate chez les poissons. Thèse de doct ès sciences naturelles. Paris, 1890.

([2]) Tapret et Macaigne, Lymphadénie généralisée. Soc. anat., 1895.

([3]) Dans certaines variétés les cellules éosinophiles se rencontrent dans les tumeurs. (Milian, Lymphadénome et éosinophilie *Bull. Soc. anat.*, 1899.)

tissu fibreux en plus ou moins notable proportion à la trame du néoplasme, mais c'est là un élément secondaire de la réaction locale des tissus.

Les lymphadénomes se développent dans les organes lymphoïdes, ganglions, rate, moelle osseuse, et les appareils réticulés du tube digestif, le testicule, la peau, etc. Ils peuvent envahir secondairement tous les organes.

Leurs dégénérescences sont fréquentes, le tissu en raison de l'accumulation extrême des cellules étant difficilement nourri par des vaisseaux fragiles, insuffisamment développés et souvent thrombosés par les accumulations leucocytiques.

Sarcomes myomateux (?). — Pouvons-nous parallèlement décrire un type de myo-sarcome? Il est certain que les myomes lisses peuvent dégénérer en sarcome et que les sarcomes représentent la forme de tumeur la plus fréquente des muscles striés. Pour ces derniers, nous ne saurions admettre que, ainsi que l'ont soutenu Schröder Van der Kolk, Sokolow, etc., les fibres striées puissent se transformer en cellules sarcomateuses; et bien que le fait soit difficile à vérifier, nous ne l'admettrons pas davantage, actuellement du moins, pour les muscles lisses. En nous en tenant aux faits connus et vérifiés, le sarcome qui se développe aux dépens de ces tissus le fait aux dépens du tissu conjonctif, et tout particulièrement dans les muscles lisses aux dépens de foyers de prolifération conjonctive tels que ceux signalés par Pilliet et Costes, au pourtour des vaisseaux sanguins. Nous avons du reste précédemment discuté cette question.

III. — NÉOPLASIES DÉVELOPPÉES AUX DÉPENS DES TISSUS MUSCULAIRE STRIÉ ET NERVEUX

Les tissus nerveux et musculaire strié méritent une place tout à fait à part dans l'histoire des néoplasies. Leurs éléments hautement différenciés ne semblent pas capables de la prolifération néoplasique et s'il faut faire quelques réserves sur la question de savoir si, comme l'admet Bard, leurs tumeurs ne seraient pas tellement atypiques qu'on les ait jusqu'à présent confondues avec les sarcomes ou les carcinomes; du moins, dans l'état actuel de nos connaissances, toutes les tumeurs dans lesquelles on a pu reconnaître nettement des éléments nerveux, ou des éléments musculaires striés, étaient des tumeurs d'origine embryonnaire, liées à un vice du développement, à une inclusion fœtale, à une prolifération ovulaire, tous processus différents du processus néoplasique.

Pour les tumeurs à fibres striées, les *rhabdomyomes*, on doit remarquer que contrairement à ce que nous avons vu pour toutes les tumeurs, ce n'est pas dans les tissus musculaires qu'elles prennent leur origine (le

cœur seul fait exception à la règle) [1], mais au contraire dans des organes qui comme le rein et l'appareil génito-urinaire ne possèdent aucune fibre striée dans leur structure normale. Ainsi sur 65 cas réunis par Wolfensberger [2], 58 siégeaient dans l'appareil génito-urinaire, 7 au cou, et 4 à l'orbite. Ce sont des régions où le développement embryonnaire est particulièrement compliqué et cela rend vraisemblable leur origine par malformation, opinion également admise par Ribbert [3]. D'ailleurs ces formations font habituellement partie de néoplasies à tissus complexes où l'on trouve, outre les fibres musculaires, du cartilage, des épithéliums, etc.

Quant aux néoplasies musculaires atypiques, de forme sarcomateuse, nous avons précédemment exposé ce que nous en pensions.

Néoplasies du tissu nerveux. — Dans le tissu nerveux nous avons à distinguer les éléments cellulaires des centres et des nerfs. Ces derniers ne renferment comme élément nerveux que les cylindraxes, prolongements périphériques des neurones, dont la prolifération néoplasique est évidemment impossible puisqu'ils ne constituent qu'une portion de cellule. Aussi toutes les tumeurs des nerfs sont-elles dues à l'hyperplasie ou à la prolifération néoplasique des enveloppes conjonctives et doivent-elles être rangées, selon le cas, dans les fibromes, les myxomes, les sarcomes.

Des éléments cellulaires des centres, les uns sont les cellules nerveuses, et les autres les cellules de la névroglie. L'existence de néoplasies constituées par les premières est aussi douteuse que pour les cellules musculaires striées. Il s'agit là encore d'éléments vraisemblablement trop hautement différenciés, pour être capables de prolifération néoplasique, ou du moins, dans toutes les tumeurs où leur présence a pu être constatée, l'origine congénitale par malformation embryonnaire semble évidente, ce qui nous paraît le cas notamment des observations de Hayem [4], de Lesage et Legrand [5], etc.

Mais les éléments névrogliques sont capables de former des tumeurs. Ces tumeurs ont été décrites par Virchow sous le nom de *gliomes* et sont habituellement rangées parmi les sarcomes, bien que l'origine ectodermique de la névroglie ne permette pas de classer ses déviations néoplasiques à côté des néoplasies conjonctives.

Les gliomes se développent dans les centres nerveux, ils forment des tumeurs grisâtres, demi-transparentes, assez semblables comme couleur à la substance grise, à peine plus consistantes que la matière cérébrale et qui se continuent directement avec le tissu nerveux avoisinant, sans autre limite que le changement de coloration. L'élément particulier, spécial de ces tumeurs, est la cellule névroglique (fig. 72), identique aux grandes

[1] Rieder, Ueber eine seltene Geschwulstbildung des Herzens *Jahresb des Hamburger Stadtkrankenhauses*, 1890.
[2] Wolfensberger, Ziegler's Beiträge, XIV
[3] Ribbert, *Virchow's Arch.*, CXXX.
[4] Hayem, Soc. de biol., 1886.
[5] Lesage et Legrand, *Arch. de phys.*, 1888.

cellules araignées décrites par Ranvier, Renaut [1] et formée d'un corps cellulaire peu volumineux, avec un gros noyau rond, et pourvue de prolongements multiples et ramifiés, formant entre les corps cellulaires un feutrage dense, fortement imbibé de substance intercellulaire semi-liquide, d'où l'apparence grisâtre et translucide du néoplasme dans les formes pures. N'y a-t-il que les cellules névrogliques qui entrent dans la constitution du gliome; les cellules nerveuses en prolifération néoplasique ne pourraient-elles prendre cette apparence, et se confondre avec leurs

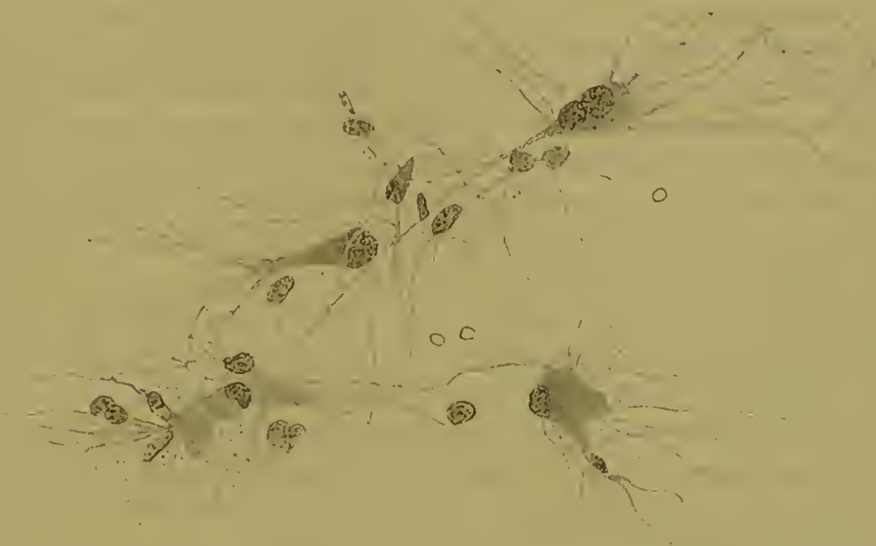


Fig. 72. — Gliome cérébral. — Cellules névrogliques à prolongements multiples, isolées par dissociation dans la glycérine à l'éosine hématoxylique. (Grossissement 300/1.)

proches parentes les cellules de la névroglie? C'est là un point difficile à trancher *à priori*, mais cette opinion est rendue difficilement acceptable par le peu de tendance proliférative que nous connaissons aux cellules nerveuses non seulement à l'état normal, mais même irritées pathologiquement.

Les gliomes [2] des centres nerveux, malgré la gravité de leur évolution clinique, sont, en tant que tumeurs, des tumeurs bénignes, sans tendance à la généralisation. Il est du reste assez difficile parmi ces formations de faire un départ exact entre les néoplasies et les hyperplasies du tissu névroglique telles qu'elles se rencontrent dans les syringomyélies par exemple. Pour ces dernières, Raymond [3], distingue un gliome cellulaire qu'il compare au sarcome, et qui serait la forme néoplasique, et un gliome fibrillaire, analogue au fibrome.

On décrit dans la rétine des néoplasies également appelées gliomes et

[1] RENAUT, Note sur le gliome neuro-formatif et l'équivalence nerveuse de la névroglie. *Comptes rendus*, 1882. *Gaz. méd.*, 1884.
[2] MARCEL LABBÉ, Deux cas de gliome cérébral. Soc. anat., 1896.
[3] RAYMOND, *Arch. de Neurol.*, 1893.

qui présentent souvent, au contraire, une évolution extensive soit localement, soit par métastases. Un grand nombre d'auteurs les rangent dans les sarcomes.

IV. — TUMEURS A TISSUS COMPLEXES — TUMEURS PARASITAIRES ET TUMEURS EMBRYONNAIRES

Si l'on peut, en tenant compte de l'élément principalement intéressé dans la prolifération néoplasique, et attribuant leur importance respective à chacune de leurs parties constituantes (parenchyme et stroma), classer la plupart des tumeurs suivant les types que nous avons décrits, il en est néanmoins pour lesquelles il paraît au premier abord difficile de faire de semblables distinctions, parce que les éléments divers qui les constituent semblent également intéressés au processus et également importants dans la constitution de la tumeur.

De ces faits, les uns ne méritent pas toutefois une place à part dans la classification. Ce sont notamment des néoplasies de la série conjonctive où des tissus de même variété anatomique se présentent à des degrés divers d'altération, les uns en hyperplasie, les autres à l'état néoplasique typique ou atypique, comme il arrive dans les diverses combinaisons de sarcomes avec l'une quelconque des hyperplasies de tissu qui représentent le degré initial de cette sorte de néoplasie.

D'autres fois, des dégénérescences diverses des éléments du stroma se combinent en lésions complexes avec une néoplasie d'un type déterminé, comme il arrive dans les cylindromes.

D'autres fois encore, il y a réellement combinaison fortuite des proliférations néoplasiques de deux ou plusieurs variétés cellulaires, de sarcome et de cancer épithélial, de leucocythémie et d'épithéliome, etc. Ce sont des faits exceptionnels, des coïncidences de hasard et non des formes morbides.

Où ces tumeurs prennent une physionomie spéciale et méritent une place à part dans la classification, c'est lorsqu'il y a réellement combinaison de plusieurs tissus différents en prolifération. La tumeur est alors formée d'éléments multiples qui n'appartiennent pas à la structure normale de la région où on les rencontre et dont la présence ne peut s'expliquer que par un mécanisme particulier, différent du processus néoplasique qui, lui, n'invente aucun tissu nouveau, mais représente seulement une évolution anormale des éléments anciens. Ce ne sont pas, en effet, des néoplasies vraies, mais toujours des malformations ou des anomalies du développement embryonnaire.

A cette catégorie appartiennent des tumeurs à tissus complexes de toutes les régions du corps, mais plus particulièrement de la face et du cou, de la région sacro-coccygienne, des régions rénales et périrénales,

des ovaires et des testicules. Ce sont des tumeurs souvent kystiques et dont les types principaux sont : les kystes dermoïdes dont la forme la plus simple, précédemment décrite, peut s'accompagner de tissus divers, osseux, musculaire, nerveux, cartilagineux, etc.; les kystes mucoïdes souvent associés aux précédents (tumeurs mixtes); des tumeurs kystiques et des tumeurs solides où l'on peut retrouver tous les tissus de l'organisme diversement agencés, des fragments d'organes reconnaissables et même, comme dans le cas si instructif de Répin, presque l'apparence d'un embryon monstrueusement conformé.

Ces tumeurs à tissus complexes relèvent, les unes d'hétérotopies embryonnaires, d'enclavements, de persistance d'organes temporaires, en somme, de la croissance hors de leur siège normal de cellules de l'organisme déplacées au cours du développement embryonnaire.

Elles proviennent aussi de l'inclusion dans l'organisme d'un germe complet, d'un embryon jumeau et représentent ainsi de véritables greffes parasitaires.

Enfin, et cela s'applique seulement aux tumeurs de l'ovaire et du testicule, elles sont le résultat du développement parthénogénétique des cellules ovulaires. Ce ne sont donc pas, en somme, de véritables tumeurs, et nous ne faisons qu'en mentionner l'existence, leur histoire et leur pathogénie ayant été précédemment exposées dans un autre chapitre de ce traité [1]. Nous rappellerons seulement que nous avons cité des exemples de proliférations néoplasiques vraies formées à leurs dépens.

A côté des tumeurs parasitaires et de leurs déviations néoplasiques, il convient de citer la *môle hydatiforme* et les *déciduomes* qui se développent dans l'utérus après l'accouchement et qui représentent de véritables greffes placentaires, par conséquent parasitaires. La môle est une dégénérescence myxomateuse du mésoderme fœtal; le déciduome provient de l'élément épithélial du placenta, de l'ectoderme fœtal et se comporte comme un véritable cancer (Durante) [2].

[1] M. Duval, Pathogénie de l'embryon, t. I.

[2] Bellin (Narcisse), Contribution à l'étude des rapports de la môle hydatiforme et du déciduome malin. Thèse de Paris, 1896. — Durante, *Revue méd. de la Suisse rom.*, 1896. — Segall, Thèse de Paris, 1897

FIN DU TOME III

[*P. MENETRIER.*]

TABLE DES MATIÈRES

du tome III.

(DEUXIÈME PARTIE)

PHYSIOLOGIE ET ANATOMIE PATHOLOGIQUES

DE LA FIÈVRE

(**Louis Guinon.**)

L'HYPOTHERMIE

(**J.-F. Guyon.**)

MÉCANISME PHYSIOLOGIQUE DES TROUBLES VASCULAIRES

(**E. Gley.**)

LES DÉSORDRES DE LA CIRCULATION DANS LES MALADIES

(**A. Charrin.**)

THROMBOSE ET EMBOLIE

(A. Mayor.)

DE L'INFLAMMATION

(Jules Courmont.)

ANATOMIE PATHOLOGIQUE GÉNÉRALE DES LÉSIONS INFLAMMATOIRES

(**Maurice Letulle.**)

LES ALTÉRATIONS ANATOMIQUES NON INFLAMMATOIRES

(**P. Le Noir.**)

LES TUMEURS

(**P. Menetrier.**)

32 357. — Paris. Imprimerie LAHURE, 9, rue de Fleurus.

